

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Philipps-Universität Marburg
- Klinik für Neonatologie und Neuropädiatrie -
Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Felix Maier

**Wachstum
frühgeborener Kinder
bis zum Vorschulalter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Ines Hartke
geb. in Wilhelmshaven

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 28. Juli 2005.
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. R.F. Maier

Korreferent: Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt

*“I, that am curtailed of this fair proportion,
cheated of feature, deformed, unfinished,
sent before my time into this breathing world,
scarce half made up, and that so lamely
and unfashionable, that dogs bark at me
as I halt by them.”*

William Shakespeare: Richard III

**Für meine Eltern
Heike und Clemens Hartke**

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	<u>6</u>
1.1	Frühgeborene: Einleitende Bemerkungen	6
1.2	Frühgeburtlichkeit	8
1.2.1	Definitionen	8
1.2.2	Ursachen der Frühgeburtlichkeit	9
1.2.3	Mortalität von Frühgeborenen	9
1.2.4	Morbidität von Frühgeborenen	10
1.3	Wachstum frühgeborener Kinder	11
1.4	Arbeitshypothesen	15
<u>2</u>	<u>Patienten und Methoden</u>	<u>16</u>
2.1	Patientenkollektiv	16
2.1.1	Studiengruppe	16
2.1.2	Kontrollgruppe	17
2.2	Nachuntersuchung	19
2.2.1	Einladung zur Nachuntersuchung	19
2.2.2	Ablauf der Nachuntersuchung	20
2.2.3	Bestimmung verschiedener Wachstumsfaktoren im Blut	23
2.2.4	Bestimmung des Knochenalters	24
2.3	Statistische Auswertung	25
2.3.1	Berechnung des korrigierten Alters	25
2.3.2	Berechnung des Z-Scores	25
2.3.3	Berechnung der Elternzielgröße und der Z-Score-Abweichung	26
2.3.4	Berechnung des Body-mass-Index (BMI)	26
2.3.5	Berechnung des Energiequotienten	27
2.3.6	Einteilung in Untergruppen	27
2.3.7	Statistische Methoden	28
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>29</u>
3.1	Beschreibung der Patientengruppe	29
3.2	Auxologische Untersuchungsbefunde bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter	35
3.2.1	Zusammenhang zwischen den auxologischen Daten: Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter	35
3.2.2	Darstellung der auxologischen Daten Länge, Gewicht und Kopfumfang im Vorschulalter	38
3.2.3	Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Wachstumsverlauf	49
3.2.4	Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung und dem Wachstumsverlauf	52
3.2.5	Zusammenhang zwischen postnataler kalorischer Versorgung und dem Wachstumsverlauf	54
3.2.6	Unterschiede zwischen dem Wachstum Frühgeborener im Vorschulalter und dem genetisch und deshalb zu erwartenden Wachstumsverlauf	58
3.3	Wachstumsfaktoren und Knochenalter bei Frühgeborenen im Vorschulalter	60

<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	<u>61</u>
4.1	Patienten und Methoden	61
4.1.1	Vergleich von Studien allgemein	61
4.1.2	Vergleich der Ausgangssituation der Patienten dieser Studie mit denen anderer Studien	63
4.1.3	Vergleich der Methoden dieser Studie mit denen anderer Studien	63
4.1.4	Vorteile der vorliegenden Studie	64
4.1.5	Nachteile der vorliegenden Studie	65
4.2	Zusammenhang zwischen den auxologischen Daten: Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter	66
4.3	Zusammenhang zwischen Geschlecht und körperlicher Entwicklung eines Frühgeborenen	69
4.4	Unterschiede zwischen den auxologischen Daten von Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollkindern	71
4.5	Einfluss des Geburtsgewichtes	73
4.6	Einfluss der intrauterinen Wachstumsretardierung	75
4.7	Zusammenhang zwischen postnataler kalorischer Versorgung und dem Wachstumsverlauf	77
4.8	Einfluss der genetischen Wachstumsgrundlagen	79
4.9	Einfluss von Wachstumsfaktoren und Knochenalter	81
4.10	Resümee und Ausblick	84
<u>5</u>	<u>Zusammenfassung</u>	<u>86</u>
	<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>89</u>
	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>91</u>
	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>92</u>
	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>101</u>
	<u>Anhang</u>	<u>103</u>

1 Einleitung

1.1 Frühgeborene: Einleitende Bemerkungen

Die Betreuung Frühgeborener stellt ein zentrales Thema in der Pädiatrie dar. Sie ist nach wie vor eine große Herausforderung für die Neonatologie und Geburtshilfe.

In den vergangenen 3 Dekaden ist dank erheblicher Verbesserungen in der Neonatologie die Überlebenschance Frühgeborener auf ein kaum noch zu überbietendes Niveau gestiegen.

Die Überlebensrate aller Neugeborenen als Maß für die Qualität der Perinatalmedizin betrug in Hessen in den 90ern 99,4-99,49 %. Dabei machten die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ in den Jahren 1993 bzw. 1994 nur 0,9 % der Lebendgeborenen aus, hatten aber einen Anteil von 53,4 bzw. 61,5 % an der gesamten neonatalen Mortalität. In den gleichen Jahren überlebten in Hessen 88,9 bzw. 87,1 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ die Neonatalperiode. Die entsprechende Überlebensrate der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ lag in den Jahren 1993 bzw. 1994 bei 79,7 bzw. 72,6 % (Berle et al. 1993, 1994). Eine groß angelegte Untersuchung aus Oxford von 118.448 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ konnte zeigen, dass im Zeitraum 1995-1999 die Überlebenschance Frühgeborener auf ein hohes, stabil bleibendes Niveau gestiegen ist (Horbar et al. 2002).

Mit der sinkenden Zahl der Frühgeborenenmortalität wurde Anfang der 90er ein relativer Anstieg an Behinderungen bei sehr kleinen Frühgeborenen beobachtet (Riegel et al. 1994; Riegel et al. 1995; Hack et al. 1996). Jetzt gilt es in weiteren Schritten, die Überlebensqualität der Frühgeborenen zu verbessern.

Schon 1986 vertrat Touwen die Meinung, dass nicht mehr die perinatale Mortalität das Maß für die Qualität der perinatalen Versorgung darstellen dürfte, sondern dass an dessen Stelle vielmehr die perinatale Morbidität und deren mögliche Folgen für die Langzeitentwicklung von Frühgeborenen $< 1500\text{g}$, ganz besonders aber von Frühgeborenen $< 1000\text{g}$ ins Zentrum des Interesses der Mediziner rücken sollte (Touwen 1986).

Damit stellen sich Neonatologen und Perinatalmediziner neue Herausforderungen, die sich sowohl aus der biologischen Unreife der Frühgeborenen als auch aus den beschränkten technischen Möglichkeiten der Neugeborenenintensivpflege ergeben.

Fortschritte in der medizinischen Versorgung der Frühgeborenen führten in den letzten Jahren dazu, dass die Raten vieler Komplikationen der Perinatalperiode, wie ausgeprägte Hirnblutungen, persistierender Ductus arteriosus und schwere Atemnotsyndrome, deutlich abgenommen haben (Wulf 1995). Da die Spätmorbidität entscheidend von den Komplikationen während der Perinatalzeit abhängig ist, darf man hoffen, dass die Entwicklung und das Wachstum der Frühgeborenen in Zukunft eine verbesserte Prognose haben werden.

Deshalb sollten regelmäßig Langzeitkontrollen der Entwicklung dieser Risikopatienten durchgeführt werden. Ein Nachsorge- oder Betreuungssystem im Sinne solcher Langzeitkontrollen gibt es bisher in Deutschland nur vereinzelt an größeren Kinderkliniken. Erstrebenswert wäre die Erhebung von Entwicklungsdaten möglichst zahlreicher Frühgeborener, welche dann mit den Ereignissen der Perinatalperiode in Beziehung zu setzen wären, um das Zusammenspiel dieser Variablen zunehmend besser verstehen zu können. Zudem würden die Ergebnisse ein kritisches Feedback über das ärztliche Handeln in der perinatalen Zeit und eine Aussage über Entwicklungschancen aktueller Frühgeborener ermöglichen.

Dabei sollten die Untersuchungen nicht nur körperliche und geistige Behinderungen umfassen, sondern auch nicht so gravierende kognitive und motorische Einschränkungen aufdecken, die die normale Entwicklung zum Beispiel in der Schullaufbahn erschweren könnten. Das so gewonnene Wissen könnte weitere Verbesserungen der Perinatalmedizin ermöglichen und beim einzelnen Kind eine Entwicklungsretardierung frühzeitig erkennen lassen und es könnte dieser mit gezielter Intervention und entwicklungsfördernden Maßnahmen begegnet werden. Dieser Erfolg sollte wiederum bei größeren Fallzahlen evaluiert und somit für die Behandlungsoptimierung nutzbar gemacht werden.

Gerade Zentren der Maximalversorgung Frühgeborener sollten ihr Handeln durch eine weiterführende Betreuung der Hochrisikopatienten kontrollieren.

Die hier angedeuteten Themenkomplexe bilden den Hintergrund der vorliegenden Arbeit: Im Rahmen einer Nachuntersuchung von Frühgeborenen der Marburger Universitätskinderklinik beschäftigt sie sich mit dem Wachstum von Frühgeborenen im Vorschulalter unter dem Gesichtspunkt der verschiedenen Einflussfaktoren: Geschlecht, Geburtsgewicht, intrauterine Wachstumsretardierung und Ernährung in der Neonatalperiode.

Die Ergebnisse beruhen auf der Untersuchung von 60 frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ sowie 67 Kindern mit einem Geburtsgewicht $> 2500\text{g}$ im Vorschulalter.

Ergänzend zu den Ergebnissen der körperlichen Entwicklung wurde eine psychologische Testung am gleichen Kollektiv durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden separat veröffentlicht (Hanke et al. 2003).

1.2 Frühgeburtlichkeit

1.2.1 Definitionen

Nach der 1986 revidierten WHO-Klassifikation bezeichnet man Kinder als Frühgeborene, wenn sie mit einem Gestationsalter von unter 260 Tage, also unter 37 vollendeten Schwangerschaftswochen, geboren werden. Beträgt das Gestationsalter weniger als 32 Wochen, so spricht man von Frühgeborenen sehr kurzer Schwangerschaftsdauer, bei Neugeborenen unter 28 Schwangerschaftswochen von Frühgeborenen mit extrem kurzer Schwangerschaftsdauer. Da das Gestationsalter z.T. nicht mit der biologischen Reife des Neugeborenen übereinstimmt und zudem manchmal nicht genau bekannt ist, hat es sich in der Praxis bewährt, eine Einteilung in „sehr kleine Frühgeborene“ („very low birth weight“, VLBW) und „extrem kleine Frühgeborene“ („extremely low birth weight“, ELBW) nach dem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ bzw. $< 1000\text{g}$ vorzunehmen.

Eine Einteilung nach dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter ermöglicht eine Unterscheidung in hypotrophe, eutrophe und hypertrophe Neugeborene.

Hypotrophe Neugeborene (Mangelgeborene, „small for gestational age“, SGA) haben demnach ein Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile für die jeweilige Schwangerschaftsdauer (Battaglia u. Lubchenco, 1967).

Dagegen werden alle Kinder, die ein Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter haben, als eutroph oder „appropriate for gestational age“ (AGA) bezeichnet.

Hypertrophe Neugeborene („large for gestational age“, LGA) liegen bei Geburt über der 90. Gewichtsperzentile.

1.2.2 Ursachen der Frühgeburtslichkeit

Die Ursachen der Frühgeburtslichkeit sind vielfältig und lassen sich auch nur bei einem Teil der Patienten eruieren. Häufige Gründe sind vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis (Goldenberg et al. 2000), Mehrlingsschwangerschaften, akute Plazentalösung, mütterliche Erkrankungen wie EPH-Gestose, Rauchen (Olds et al. 1994) u.a..

1.2.3 Mortalität von Frühgeborenen

Unter perinataler Mortalität versteht man den Anteil der vor und während der Geburt und in den ersten 7 Tagen nach der Geburt verstorbenen Kinder bezogen auf 1000 Lebend- und Totgeborene.

Dagegen umfasst der Begriff der neonatalen Sterblichkeit den Anteil der in den ersten 28 Lebenstagen Verstorbenen bezogen auf 1000 Lebendgeborene. Man unterscheidet die neonatale Frühsterblichkeit von der neonatalen Spätsterblichkeit mit dem Versterben vor dem 8. bzw. im Zeitraum vom 8. bis 28. Lebenstag.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern, die vor 23 Schwangerschaftswochen geboren werden, tendiert gegen Null. Aus amerikanischen Studien geht hervor, dass in modernen Perinatalzentren die Überlebenswahrscheinlichkeit für Frühgeborene mit 23 Schwangerschaftswochen zwischen 2 und 35 %, mit 24 Schwangerschaftswochen zwischen 17 und 58 % sowie mit 25 Schwangerschaftswochen zwischen 35 und 85 % liegt (Hack und Fanaroff 1999). In einer retrospektiven Untersuchung am Klinikum Großhadern in München fand man heraus, dass die perinatale Mortalität von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ von 25 % in den Jahren 1984-1986 auf 15 % in den Jahren 1990-1992 gefallen ist. Dabei ist vor allem die Mortalität der Kinder mit einem Gestationsalter von mehr als 26 Schwangerschaftswochen gesunken (Bosche et al. 1996).

Aktuelle deutschlandweite Untersuchungen haben ergeben, dass die Überlebensraten von VLBW-Frühgeborenen in den Jahren 1997-1999 bei 83 % lagen. Dabei haben die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000-1499g eine Überlebensrate von 94,6 % und diejenigen mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ eine Überlebensrate von 64,8 % (Statistisches Bundesamt).

Männliche Frühgeborene (Brothwood et al. 1986) und Mehrlinge (Buekens und Wilcox 1993) haben ein größeres Mortalitätsrisiko als weibliche Frühgeborene bzw. Einzelgeborene des gleichen Gestationsalters.

Bei 72,7 % der Frühgeborenen ist die Todesursache Folge einer Infektion (Chaudhari et al. 2000). Weitere Risikofaktoren sind Erkrankungen wie schwere Hirnblutungen, Atemnotsyndrom sowie länger bestehende pathophysiologische und pathobiochemische Veränderungen wie Azidose, Hypoxie, Hyperkapnie und Schock. Aus diesen Daten wurden Mortalitäts-Risiko-Scores entwickelt, die die Überlebenswahrscheinlichkeit der Neugeborenen innerhalb der ersten 12 Lebensstunden (clinical risk index for babies, CRIB) bzw. innerhalb 24 Stunden nach der Geburt (score for neonatal acute physiology, SNAP) angeben sollen (Network 1993; Richardson et al. 1993).

1.2.4 Morbidität von Frühgeborenen

Durch die Frühgeburt endet die intrauterine Versorgung, und das normale Reifen von Organsystemen wird gestört. Viel früher als biologisch vorgesehen, müssen sich ganze Organsysteme auf ein Leben „im Freien“ umstellen. Besonders empfindlich sind dabei das kardiorespiratorische System sowie das noch unreife und besonders empfindliche Gehirn.

Das die Oberflächenspannung der Alveolaren reduzierende und so einem Alveolarkollaps vorbeugende Surfactant (surface active agent) wird erst etwa mit Beginn der 23. Schwangerschaftswoche gebildet. Die daher noch unreife Lunge der Frühgeborenen führt oft zum sog. Atemnotsyndrom (röntgenologischer Beurteilung in 4 Stadien von Grad I [feiner Granulierung] bis Grad IV [so genannte „weiße Lunge“] [Giedion et al. 1973]) mit der Gefahr einer späteren Bronchopulmonalen Dysplasie.

Azidosen, Hyperkapnien und ein offener Ductus Arteriosus als Ausdruck eines unreifen kardiorespiratorischen Systems sowie Apnoen und Bradykardien, die zumeist die Folge einer Unreife zentralnervöser Strukturen sind, sind ebenfalls häufige Komplikationen bei Frühgeborenen.

Die Lungenreifung wird pränatal durch Gabe von Kortikosteroiden, durch chronisch fetalen Stress bei vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektion und Tokolyse gefördert, während sie bei Kindern diabetischer Mütter gehemmt ist (Kwong und Egan 1986).

Intrakranielle Blutungen nehmen mit fallendem Gestationsalter der Frühgeborenen zu. Frühgeborene < 1500g Geburtsgewicht haben mit einer Häufigkeit von 20 % eine Hirnblutung (Obladen 2002). Auf Grund der sehr gefäßreichen germinalen Matrix und unzureichender Autoregulation der zerebralen Durchblutung sind intra- und periventrikuläre Blutungen mit subependymalem Beginn und späterem Einbruch in das Ventrikelsystem

typisch für Frühgeborene (Grad I-III mit bzw. ohne Parenchymbeteiligung; früher bzw. zum Zeitpunkt der Geburt der in dieser Studie untersuchten Frühgeborenen wurde eine Einteilung in Grad I-IV vorgenommen). 90 % der Blutungen treten in den ersten drei Lebenstagen auf (Partridge et al. 1983), begünstigt durch Geburtstraumen, Transport, Reanimation, Hypoxie, wechselnden zerebralen Flow (Beatmung, PEEP, Ductus arteriosus), abrupten Blutdruckanstieg und arterielle Hypotension.

Unreife des antioxidativen Systems, Zytokine und wahrscheinlich auch eine Chorioamnionitis sind Risikofaktoren für die Periventrikuläre Leukomalazie der Frühgeborenen, typischerweise verbunden mit einer Schädigung im Marklager („white matter damage“) (Paneth 1999). Die Läsion ist postnatal oft asymptomatisch, kann aber zu einer betonten spastischen Zerebralparese führen.

Bis zu 13,2 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ haben Krampfanfälle (Watkins et al. 1988). Diese treten am häufigsten im Zusammenhang mit hypoxisch-ischämischen Schädigungen des Hirns, Infektionen und metabolischen Störungen auf. Von der Ursache der Krampfanfälle hängt auch die Wahrscheinlichkeit einer normalen Entwicklung ab (Obladen 2002).

Weitere Erkrankungen, die die Entwicklung von Frühgeborenen beeinflussen, sind Retinopathia prätermorum, Hörschädigungen (11% bei Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$, (Vohr et al. 2000)), Infektionen, Hypothermie, Hyperbilirubinämie, Anämien sowie Entgleisungen des Stoffwechselhaushaltes (z.B. Hypoglykämien, Hypokalzämien, Hypoproteinämien).

1.3 Wachstum frühgeborener Kinder

Durch die Entwicklung von Wachstumsperzentilen wurden angesichts der vorhandenen Vielfalt für Kinder „Normalgrößen“ für Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang ermittelt (im Bereich von etwa zwei Standardabweichungen vom Altersdurchschnitt). Das körperliche Wachstum in einem solchen „normalen“ Umfang ist für die psychosoziale Entwicklung von Kindern wichtig. Abweichende Wachstumsverläufe können Hinweise auf verschiedene Erkrankungen geben.

Bei nichtadäquater Zunahme von Körpergewicht, Länge und Kopfumfang besteht im Rahmen der Ursachenforschung und Dokumentation ein Interesse an der spezifischen Anamnese, der Entwicklung des Knochenalters, des Körperfettanteils, z.B. durch Bestimmung des Body-mass-Index (BMI), Abweichungen von der genetisch determinierten Elternzielgröße sowie der Zusammensetzung von Blutbestandteilen einschließlich den Knochenstoffwechselfparametern und den Wachstumshormonen (Kanarek et al. 1988; Powls et al. 1996; Schwarze et al. 1999; Peralta-Carcelen et al. 2000).

Das Wachstum von Frühgeborenen im Speziellen wurde in der Vergangenheit mehrfach untersucht. Viele dieser Studien fanden heraus, dass Frühgeborene in der postnatalen Zeit zu wenig an Gewicht, Länge und Kopfumfang zunehmen und dass das so entstandene Wachstumsdefizit nur in einem geringen Umfang im weiteren Verlauf der Entwicklung wieder aufgeholt wird (Aufholwachstum). Das größte Potential zu Aufholwachstum der Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen besteht in der Zeit bis zum Schulalter (Ross et al. 1990).

Allerdings wurde das Wachstum der Frühgeborenen vor allem in den ersten zwei Lebensjahren und nur selten bis zum Schulalter oder darüber hinaus untersucht. Außerdem beziehen sich viele der bekannten Untersuchungen auf Kinder, die in den 70er- bzw. 80er-Jahren geboren wurden. Seither hat die Behandlung von Frühgeborenen entscheidende Fortschritte gemacht, z.B. durch die medikamentöse Behandlung des offenen Ductus arteriosus mit Indometacin seit 1976 und ganz besonders durch die Gabe von Surfactant seit Anfang der 80er-Jahre (Nelson 2000).

Von den Frühgeborenen sind besonders diejenigen dem Risiko ausgesetzt, eine geringere Körperlänge als ihre genetisch determinierte Endlänge zu erreichen, die mit einem Geburtsgewicht < 1000g geboren wurden (Kitchen et al. 1992) und diejenigen, die in Bezug auf ihr Gestationsalter bei ihrer Geburt zu leicht waren (SGA) (Albertsson-Wikland und Karlberg 1997).

Daneben beeinflussen eine Reihe weiterer Faktoren das Wachstum und die Entwicklung von Frühgeborenen.

Schon während der Schwangerschaft haben verschiedene Faktoren und Erkrankungen Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung der ungeborenen Kinder. So mindert z.B. regelmäßiger Nikotinkonsum der Mutter das Wachstum des Kindes (Clark und

MacLaine 1992; Gupton et al. 1995). Beispiele für Erkrankungen in der Schwangerschaft, die die Entwicklung der Kinder beeinflussen, sind die Präeklampsie oder eine chronische Chorioamnitis (Baud et al. 2000). Der Gebrauch von antenatalen Steroiden führt zum einen zwar zu weniger Komplikationen in der perinatalen Phase, zum anderen wird durch Steroide aber das Wachstum von Neugeborenen negativ beeinflusst (O'Shea et al. 1997; Piecuch et al. 1997).

Weibliche Frühgeborene haben seltener komplikationsreiche perinatale Verläufe, was möglicherweise einen positiven Einfluss auf die postnatale körperliche Entwicklung hat (Allen et al. 1993; Hagan et al. 1996; O'Shea et al. 1997).

Wichtige Erkrankungen in der Neugeborenenperiode, die die körperliche und psychosoziale Entwicklung beeinflussen, sind die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die intraventrikuläre Blutung (IVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die nosokomiale Infektionen sowie die Retinopathie (Msall et al. 1991; Hack et al. 1994; O'Shea et al. 1997; Piecuch et al. 1997). Im Allgemeinen gilt: je mehr Komplikationen Frühgeborene haben und je schlimmer diese sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie eine schlechtere körperliche und geistige Entwicklung haben werden (Hack et al. 2000; Vohr et al. 2000).

Seit Anfang der 90er wurde zur möglichen Prophylaxe einer chronischen Lungenerkrankung (CLD) bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom (RDS) in unterschiedlichen Dosen Dexamethason gegeben. Dies senkte zwar bei Gabe über 4 Wochen die Inzidenz einer CLD signifikant, aber die Effekte auf die neuromotorische Entwicklung und auf das körperliche Wachstum stellten sich zumindest bis zu einem Alter von 2 Jahren als ungünstig heraus (Yeh et al. 1998).

Das Wachstum von Frühgeborenen wird auch durch die Ernährung mit Muttermilch gefördert, möglicherweise durch deren Gehalt an IGF-1 (Diaz-Gomez et al. 1997; Lucas et al. 1997). Über die ideale Zusammensetzung der Nahrung Frühgeborener ist man sich noch unklar. Sicher ist, dass die Energiezufuhr (speziell die Proteinzufuhr) in utero deutlich über der des geborenen Kindes liegt (Carlson und Ziegler 1998). Frühgeborene, die im ersten Lebensjahr mit speziell angereicherter Nahrung ernährt werden, sind am Ende des ersten Lebensjahres länger als Kinder, die mit herkömmlicher Milch ernährt

wurden. Den größten Profit ziehen daraus Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $< 1250\text{g}$ besonders bei der Zunahme des Kopfumfanges (Carver et al. 2001).

Das unzureichende Wachstum kann vor allem die Lebensqualität sonst gesunder Frühgeborener durch psychische Belastungen aufgrund von Spott und geringerem Selbstwertgefühl mindern. Um das Körperlängenwachstum zu unterstützen, wurde in der Vergangenheit sogar der Einsatz von Wachstumshormonen versucht, auch wenn kein Wachstumshormonmangel vorlag. Zum Teil konnte damit das Aufholwachstum positiv beeinflusst werden (van Toledo-Eppinga et al. 1996; de Zegher et al. 2000).

Studien, die sowohl das Wachstum, die weitere körperliche Entwicklung als auch die neuropsychologische Entwicklung von Frühgeborenen unter Berücksichtigung der verschiedenen Einflussfaktoren untersuchen, sind wichtig, aber in diesem Umfang nur selten durchgeführt worden. Da Frühgeborene viele Defizite gegenüber Reifgeborenen im Laufe der frühen Kindheit aufholen und sie erst mit der Einschulung den Reifeanforderungen für ein gutes Gelingen in der Schule und im sozialen Umfeld entsprechen müssen, ist eine Nachuntersuchung der gesamten Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen bis zum Vorschulalter besonders sinnvoll.

1.4 Arbeitshypothesen

Aufgrund bisheriger Studien ist davon auszugehen, dass Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ in besonderem Maße in ihrem körperlichen Wachstum beeinträchtigt sind. Untergruppen der Frühgeborenen, wie z.B. Frühgeborene $< 1000\text{g}$, hypotrophe Frühgeborene und Kinder mit postnataler Mangelernährung, stellen besondere Risikogruppen dar. Besondere Aufmerksamkeit sollte auch den männlichen Frühgeborenen geschenkt werden, da diese in der Perinatalperiode überdurchschnittlich häufig Komplikationen durchleben.

Wegen stetiger Fortschritte in der Neonatologie und den sich damit entwickelnden Chancen für Frühgeborene muss auch in Zukunft regelmäßig die Entwicklung von Risikopatienten durch Studien festgestellt und kontrolliert werden, um weitere Risikogruppen zu identifizieren und damit Möglichkeiten (aber auch Grenzen) des ärztlichen Handelns zu erkennen und Antworten auf die Fragen der Eltern geben zu können.

Aus den genannten Zusammenhängen lassen sich die Hypothesen dieser Arbeit ableiten:

1. Frühgeborene $\leq 1500\text{g}$ Geburtsgewicht können ein zwischen Geburt und Entlassung entstehendes Wachstumsdefizit bis zum Vorschulalter nicht vollständig aufholen und sind im Alter von 5 und 6 Jahren trotz der verbesserten medizinischen Versorgung kleiner, leichter und haben kleinere Kopfumfänge als eine gleichaltrige Gruppe von Reifgeborenen.
2. Untergruppen Frühgeborener, z.B. mit extrem kleinen Geburtsgewicht, intrauteriner Wachstumsretardierung, postnataler Mangelernährung oder Jungen haben auch im Vorschulalter ein Wachstumsdefizit gegenüber einer Vergleichsgruppe aus der Frühgeborenenpopulation.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Studiengruppe

Von den 92 Kindern, die im Zeitraum zwischen 01.01.93 und 30.06.95 in der Marburger Universitäts-Kinderklinik mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ behandelt wurden und zum Untersuchungszeitpunkt korrigiert (s.u. 2.3.1) $5^{0/12}$ bis $6^{11/12}$ Jahre alt waren, konnte ich 60 Kinder zusammen mit ihren Eltern gewinnen, an der Studie teilzunehmen. Die Namen und Geburtstage der Kinder wurden anhand der Daten der hessischen Neonatalerhebung identifiziert. Die Untersuchungsergebnisse von zwei der 60 Kinder wurden wegen schwerster Behinderung (selbständiges Stehen sowie eine psychomotorische Testung waren nicht möglich) nicht in dieser Studie ausgewertet. Von den 92 geborenen Kindern waren elf bereits verstorben, acht Kinder davon in direkter Folge der Frühgeburtlichkeit, drei Kinder waren im Laufe der ersten Lebensjahre an den Komplikationen einer bestehenden schweren Behinderung verstorben. 7 Kinder waren weit verzogen, 5 Kindern war es aus persönlichen Gründen nicht möglich, an der Untersuchung teilzunehmen; von 7 dieser 12 Kinder erhielten wir einen Anamnesebogen mit den Wachstumsdaten aus ihrem Untersuchungsheft.

5 Familien verweigerten ihre Teilnahme an der Studie, mit 9 Kindern bzw. ihren Familien konnten wir keinerlei Kontakt herstellen. Die oben genannten Zusammenhänge sind in Abbildung 2.1 graphisch dargestellt.

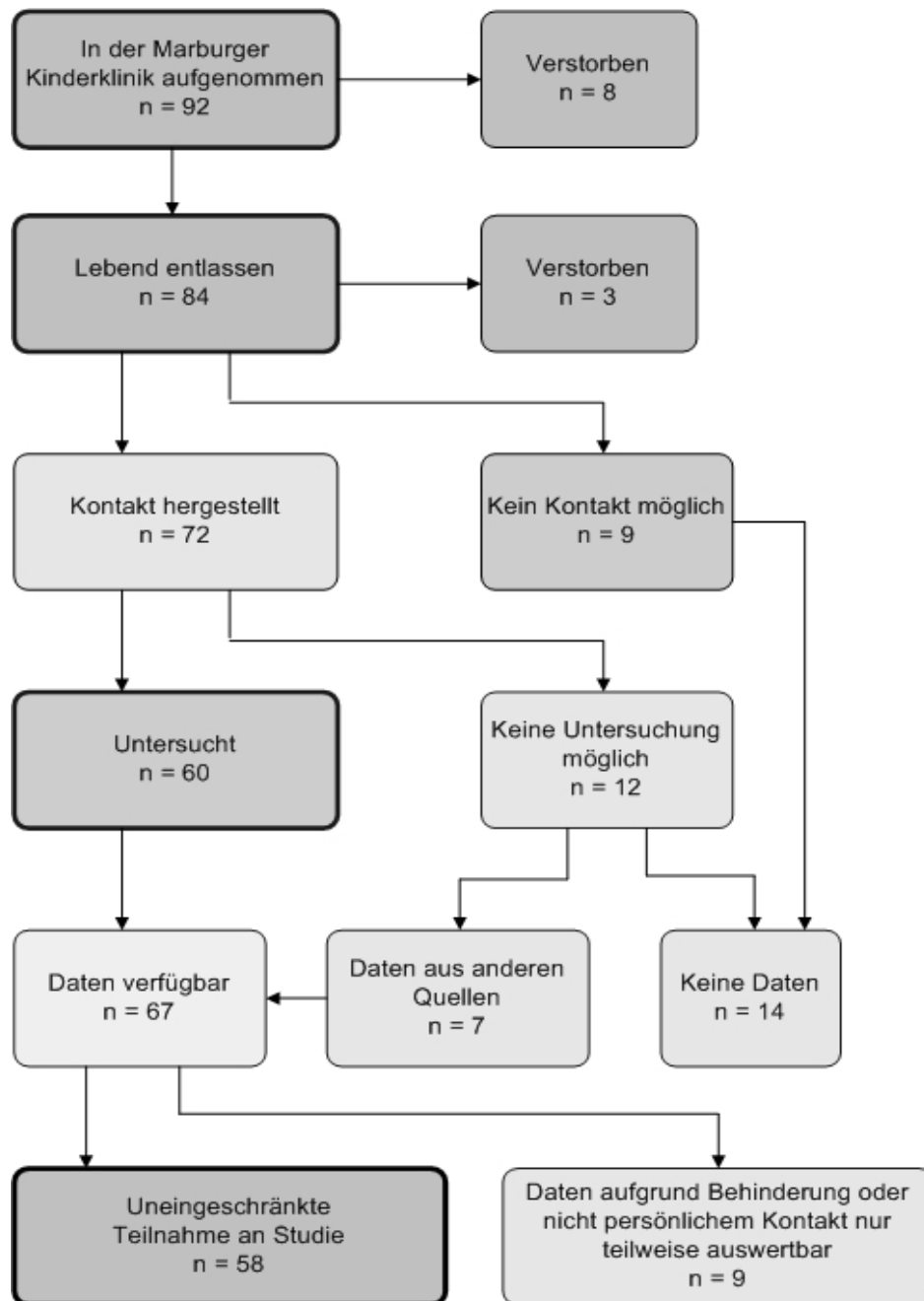


Abbildung 2.1: Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g, die zwischen 01.01.1993 und 30.06.1995 in der Marburger Kinderklinik behandelt wurden

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 67 Vorschulkindern im Alter von $5\frac{0}{12}$ bis $6\frac{11}{12}$ Jahren mit einem Geburtsgewicht von > 2500 g. Diese Anzahl kam zustande, weil wir zunächst von Information der Wachstumsdaten von 67 Frühgeborenen ausgegangen waren (60 untersuchte, 7 ausgefüllte Fragebögen). Die Kontrollkinder besuchten 8 verschiedene Kindergärten in Marburg und Umgebung, deren Erzieherinnen über unser Vorhaben

aufgeklärt wurden und schriftliche Einverständnisse der Eltern einholten. Nach Terminabsprache mit den Erzieherinnen habe ich die Kindergärten aufgesucht und die an dem Tage anwesenden Kinder, von denen eine Einverständniserklärung der Eltern vorlag, untersucht. Die körperliche Untersuchung der Kinder umfasste das Messen der Körperlänge, des Kopfumfangs und des Körpergewichts sowie die Messung der Beinlänge und der Spannweite der Arme.

Wie bei den Frühgeborenen wurde eine psychologische und motorische Testung durchgeführt. Keines dieser Kinder war auffällig verhaltensgestört oder behindert. Die Elternanamnese wurde anhand von Fragebögen durchgeführt.

Sowohl für die **Patienten- als auch die Kontrollgruppe** galt: schwerstbehinderte Kinder, die in ihrer körperlichen Entwicklung so beeinträchtigt sind, dass sie zum Zeitpunkt der Untersuchung das Laufen nicht erlernt haben und nicht selbständig am Anthropometer stehen können, sowie Kinder bei denen die psychologische und motorische Untersuchung nicht standardisiert durchgeführt werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität hat dem Untersuchungsvorhaben unter dem Titel „Wachstum und Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ (very low birth weight) im Alter von 6-7 Jahren“ mit Schreiben vom 13.01.2000 zugestimmt (vgl. Anhang IV).

Die Eltern der untersuchten Kinder wurden vor Beginn der Studie über unser Vorhaben aufgeklärt und stimmten schriftlich zu. Waren die Eltern oder die Kinder mit invasiven Untersuchungen, die nur bei den Frühgeborenen durchgeführt wurden (Blutentnahme, Röntgen der Hand), nicht einverstanden, so wurden die Kinder für diesen Teil von der Studie ausgeschlossen, die auxologischen Daten wurden aber erhoben.

Neben den auxologischen Daten und der Frage, wie die körperliche Entwicklung der Kinder beeinflusst wird, stehen bei Eltern und Ärzten auch die Fragen nach der kognitiven, motorischen und sozialen Entwicklung der Kinder und ihre Bedeutung für die betroffenen Familien im Vordergrund. Diese Aspekte wurden von Dipl. Psychologin Claudia Hanke an derselben Stichprobe untersucht (Hanke et al. 2003).

Neben dem Begriff der Kontrollgruppe werden in der Arbeit auch der Begriff der Referenz- bzw. der Vergleichsgruppe verwendet. Diese Gruppen sind wie folgt definiert:

- Kontrollgruppe:** Reifgeborene Kinder aus regionalen Kindergärten im Vorschulalter
- Referenzgruppe:** Die den verwendeten Perzentilen zugrunde liegende Gruppe von Kindern im entsprechenden Alter
- Vergleichsgruppe:** Gruppe innerhalb der untersuchten Frühgeborenenengruppe (z.B. Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ verglichen mit Kindern $1000\text{-}1500\text{g}$)

2.2 Nachuntersuchung

2.2.1 Einladung zur Nachuntersuchung

Von den Frühgeborenen wurden alle lebend entlassenen Kinder mit ihren Eltern schriftlich zu dieser Studie eingeladen. Die Adressen stimmten nur noch teilweise mit den in den Krankenakten dokumentierten Adressen überein, viele Familien waren inzwischen verzogen. Mit schriftlichen Anfragen an die jeweiligen Einwohnermeldeämter und Kinderärzte, Kontakt mit Kindergärten und Jugendämtern sowie ausgiebigen Recherchen über die Online-Telefonauskunft, war es mir möglich, den Großteil der Familien zu erreichen. Bei Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, konnten die Familien telefonisch einen Termin mit uns vereinbaren.

Nach etwa sechs Wochen wurden an Familien, die sich bis dahin nicht gemeldet hatten, erneut Einladungen zur Erinnerung verschickt. Familien, die auch darauf nicht reagierten, wurden außerdem telefonisch eingeladen. Dies gab den Familien die Möglichkeit, Fragen zu stellen und direkt einen Termin mit uns zu vereinbaren oder auch abzulehnen. Einige Familien erklärten sich bereit, Fragebögen auszufüllen und diese an uns zurückzusenden. Die auxologischen Daten der Fragebögen waren z.T. ungenau und unvollständig, so dass die Fragebögen für den vorliegenden Teil der Arbeit nicht verwertet werden konnten. Sie waren aber bei der Auswertung der psychologischen Nachuntersuchung sehr wertvoll. Abbildung 2.2 zeigt die Vorgehensweise zur Einladung zur Nachuntersuchung.

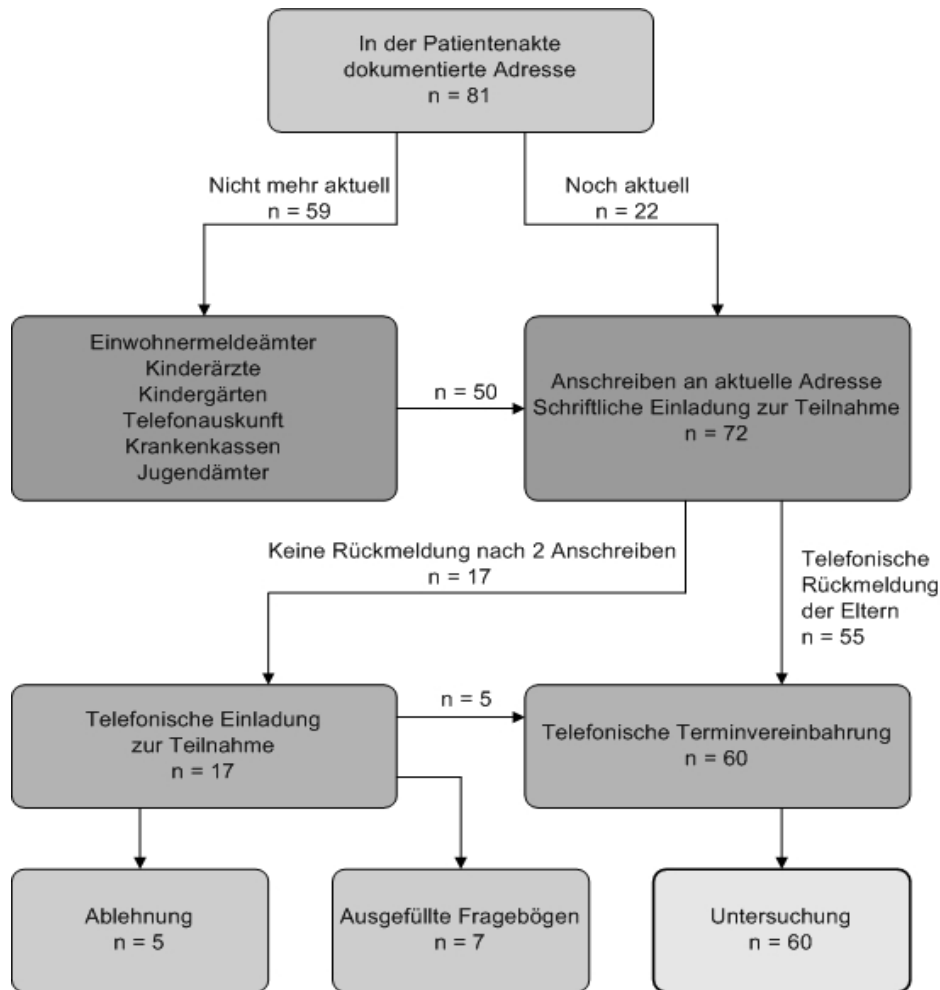


Abbildung 2.2: Vorgehen zur Ermittlung des Aufenthaltes der Familien und Einladung zur Teilnahme an der Studie

2.2.2 Ablauf der Nachuntersuchung

Alle Untersuchungen fanden vormittags statt, wobei max. zwei Kinder am gleichen Tag untersucht werden konnten. Die psychologische und motorische Untersuchung der Frühgeborenen wurde nach Möglichkeit zuerst durchgeführt. Im Anschluss daran wurde mit den Eltern die Anamnese erhoben und die körperliche Untersuchung der Kinder sowie die Ermittlung der auxologischen Werte durchgeführt. Das Röntgen der linken Hand wurde je nach personeller Besetzung der Röntgenabteilung vor oder nach der körperlichen Untersuchung vorgenommen. Die Blutentnahme erfolgte nach Möglichkeit am Ende der Untersuchungen. Die Kinder erhielten eine kleine Belohnung, und den Familien wurde ein gemeinsamer Besuch der Intensivstation angeboten. Die gesamte Untersuchung dauerte etwa 2,5 bis 3 Stunden.

Anamnese

Zur Ermittlung der Anamnese der Frühgeborenen standen mir folgende Dokumente zur Verfügung:

- Geburtshilflicher Verlaufsbogen der Schwangerschaft und Geburt
- Krankenakten der Neonatalperiode
- Krankenakten bei weiteren stationären oder ambulanten Krankenhausaufenthalten in der Kinderklinik Marburg
- Gelbe Untersuchungshefte (bei 21 Patienten)

Eine ausführliche Gesprächsanamnese der Eltern wurde vor Beginn der körperlichen Untersuchung der Kinder anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang V) durchgeführt.

Die Frageninhalte umfassten:

- Erkrankungen und Komplikationen in der Schwangerschaft incl. Alkohol-, Nikotin- oder Medikamenteneinnahmen
- Anzahl der Geschwister des zu untersuchenden Kindes und eventuell weitere Frühgeburten bzw. Aborte
- den gesundheitlichen Verlauf seit Entlassung der Kinder aus unserer Klinik mit gegebenenfalls spezieller Anamnese und Befunderhebung
- Betreuungen durch häusliche Kinderkrankenpflege, krankengymnastische Förderungen, ergotherapeutische bzw. logopädische Behandlungen
- Entwicklungsmeilensteine (freies Sitzen, freies Laufen, das Sprechen von einzelnen Wörtern bzw. Zweiwortsätzen, Zeitpunkt der Harn- und Stuhlkontrolle)
- soziale Anamnese (Ermittlung der Schulausbildung, Art der Berufsausbildung der Eltern und jetzige soziale Situation der Familie)
- Entwicklungsstörungen der Eltern während ihrer eigenen Kindheit und Pubertät (auch Zeitpunkt der Menarche der Mutter), familiäre Erkrankungen

Messung der Körpergrößen

Neben der Bestimmung der Körperproportionen mit Hilfe der Beinlänge und Spannweite der Arme wurden als Hauptbestandteil unserer auxologischen Untersuchung das Körpergewicht, die Körperlänge und der okzipitofrontale Kopfumfang gemessen. Die zum Zeitpunkt der Geburt und der Entlassung erfassten auxologischen Daten stammen aus

den entsprechenden Krankenakten. Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf die Nachuntersuchung.

Zur Messung des **Körpergewichtes** benutzten wir eine in der Kinderklinik fest installierte, geeichte Waage.

Mit Hilfe des ebenfalls fest angebrachten und geeichten Anthropometers wurde die **Körperlänge** ermittelt. Insbesondere wurde dabei auf die Stellung der Füße (ohne Schuhe), die gerade Haltung und die Blickrichtung des Kopfes geachtet.

Die Messung des **Kopfumfanges** erfolgte mit einem nicht dehnbaren Glasfiberband, welches unter Ausübung eines leichten Druckes in Höhe der Glabella und des Os occipitale horizontal um den Kopf gelegt wird; die Ablesung erfolgte zweckmäßigerweise über der Stirn.

Die auxologischen Daten der Kontrollkinder, die nicht in der Kinderklinik sondern im Kindergarten untersucht wurden, wurden mit Hilfe einer geeichten digitalen tragbaren Waage sowie einem mobilen Anthropometer, aber dem gleichen Messband für den Kopfumfang erhoben.

Die Körperlängen der Eltern zur Berechnung der Elternzielgröße wurden bei anwesenden Eltern am fest angebrachten und geeichten Anthropometer gemessen, die Längen des fehlenden Elternteils erfragt, da die Kinder nur zu einem kleinen Teil von beiden Eltern zur Untersuchung begleitet wurden (ca. 14 %).

Alle Werte wurden während der Untersuchung in ein vorgedrucktes Formular eingetragen. Um die Lage der Körpermaße auf den Perzentilen bzw. die Z-Scores zu bestimmen, wurde bei allen Frühgeborenen das korrigierte Alter angenommen (siehe 2.3.1).

Zur Bestimmung der Lage der **auxologischen Daten** in Bezug zu einer Referenzgruppe wurden die Maße bei Geburt und Entlassung mit „Perzentilenkurven für Körpermaße bei Geburt Deutsche Neugeborene, 23 bis 43 Schwangerschaftswochen“ (Voigt et al. 1996) verglichen.

Bei der Nachuntersuchung wurden für Gewicht und Länge die auxologischen Tabellen „Körperlänge bzw. -größe von Jungen bzw. Mädchen (0-18 Jahre)“ sowie „Körpergewicht von Jungen bzw. Mädchen (0-18 Jahre)“ (Hesse et al. 1997) verwendet. Da in den

letzten Jahren keine neuen Kopfumfangsperzentilen erstellt wurden, verwendeten wir für den Kopfumfang die „Perzentilen 1 bis 18 Jahre“ (Prader und Budliger 1977). Der BMI der untersuchten Kinder wurde mit den Referenzperzentilen „Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben“ (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) verglichen. Da die untersuchten Kinder ein Alter von fünf bzw. sechs Jahren hatten, wird in den Abbildungen der Perzentilen dieser Arbeit nur ein Ausschnitt dieser Kurven (vom 54. bis 90. Lebensmonat) gezeigt.

Es wurden jeweils getrennte Perzentilenkurven für Mädchen und Jungen verwendet.

Für alle erhobenen Daten wurde zweimal der jeweilige Perzentilenwert bzw. Z-Score ermittelt und die Übertragung dieser Daten in den Computer zweimal überprüft.

Körperliche Untersuchung

Die körperlichen Untersuchungen begannen mit der Inspektion der entkleideten Kinder. Auffälligkeiten der Haut, sichtbare Malformationen oder Fehlhaltungen wurden dokumentiert.

Es folgte die Untersuchung des Herzens, der Lunge, des Abdomens, die Inspektion der Ohren, des Mund- bzw. Rachenraums und des Genitale. Es wurde submandibulär, axillär und inguinal nach vergrößerten Lymphknoten gesucht.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurden der Bizepssehnenreflex, der Radioperiostreflex, der Quadrizepsreflex sowie die Pupillenreaktion getestet. Zur Untersuchung von Gleichgewichtsstörungen, der Koordinationsfähigkeiten und der Grob- und Feinmotorik der Kinder verweise ich auf die Arbeit von Dr. C. Hanke (Hanke et al. 2003).

2.2.3 Bestimmung verschiedener Wachstumsfaktoren im Blut

Am Ende der körperlichen Untersuchung wurde den Kindern Blut zur Bestimmung der Elektrolyte, der Schilddrüsen- und Wachstumshormone, des Eisenstoffwechsels und des kleinen Blutbildes abgenommen. Kein Kind wurde zu dieser Untersuchung gezwungen, die meisten Kinder haben sich dennoch dafür bereit erklärt.

Besondere Aufmerksamkeit galt den Wachstumsfaktoren IGF, IGF-BP3 und Leptin sowie den Schilddrüsenhormonen, um gegebenenfalls ein Ungleichgewicht zu erkennen und den Kindern eine entsprechende Therapie anbieten zu können.

In den Laboren der Universität Marburg wurden folgende Methoden verwendet:

- „kleines Blutbild“: Widerstandsmessungen
- Elektrolyte: ionenselektive Bestimmung
- Eisen: photometrischer Farbttest
- Schilddrüsenhormone: Chemilumineszenzmessung

Zur Bestimmung von IGF, IGF-BP3 und Leptin wurden Serumproben eingefroren und die Messungen in einem Speziallabor der Charité in Berlin durchgeführt. Als Verfahren dienten dabei Radioimmunoassays.

2.2.4 Bestimmung des Knochenalters

Um zu erfassen, ob das Knochenalter unserer Kinder dem tatsächlichen Alter entspricht oder ob auch hier Unterschiede zur Normalpopulation vorliegen, wurde bei den 48 Kindern, die sich freiwillig dieser Untersuchung unterzogen, die linke Hand in der Kinderklinik von den zuständigen Radiologen geröntgt.

Das Knochenalter wurde dann mit Hilfe des „Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist“ second edition, von Greulich und Pyle bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Berechnung des korrigierten Alters

Zum Vergleich des Wachstums mit altersentsprechenden Reifgeborenen wurde das Alter in der Gruppe der Frühgeborenen gemäß der Anzahl der Wochen ihrer Frühgeburt korrigiert.

Geburt: Bei Geburt wurde das anhand der letzten Periode berechnete Schwangerschaftsalter der Mutter angenommen. In den Fällen, in denen die Angaben zur letzten Periode sowie zur Regelmäßigkeit und Dauer der vorangegangenen Perioden nicht gemacht werden konnten, wurde das Alter der Schwangerschaft durch Ultraschall in der 10.-12. Schwangerschaftswoche bestimmt. Die Bestimmung des Gestationsalters nach Beurteilung des Reifegrades des Neugeborenen differierte mit dem so ermittelten Gestationsalter in keinem Fall mehr als drei Wochen.

Entlassung: Zu dem Gestationsalter bei Geburt wurde das Lebensalter addiert und so ein korrigiertes Gestationsalter berechnet.

Nachuntersuchung: Die Wochen, die die Kinder früher als 40 Gestationswochen zur Welt kamen, wurden von ihrem tatsächlichen Lebensalter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung subtrahiert.

2.3.2 Berechnung des Z-Scores

Der Z-Score, auch „standard deviation score“ (SDS) oder Z-Wert genannt, legt das Outcome eines Individuums in Relation zu Referenzdaten einer vergleichbaren Population (in diesem Fall mit gleichem Alter und Geschlecht) fest. Bei einem Z-Score von 0 entspricht der Messwert des Individuums dem Mittelwert der Referenzgruppe mit gleichem Geschlecht und Alter. Ein Messwert unter dem Mittelwert korrespondiert mit einem negativen Z-Score, darüber mit einem positiven Z-Score.

Jeder gemessene Wert (y) wird also in Bezug gesetzt zum Mittelwert (x) sowie zum Betrag der Standardabweichung (z) einer Population gleichen Alters und Geschlechts.

$$\text{Z-Score} = (y - x) : z$$

Voraussetzung für die Berechnung des Z-Scores mit dieser Formel ist, dass die Daten der Referenzpopulation normal verteilt sind.

2.3.3 Berechnung der Elternzielgröße und der Z-Score-Abweichung

Eine Berechnung der Elternzielgröße lässt eine Schätzung der zu erwartenden Körperlänge und damit auch des zu erwartenden Z-Scores für die Körperlänge im Erwachsenenalter zu. Unter der Annahme, dass ein Kind unter guten Voraussetzungen (Ernährung, Gesundheit, psychosoziales Gleichgewicht) „perzentilenparallel“ bzw. „Z-Scoreparallel“ wächst, müsste der aktuelle Z-Score im Kindesalter dem berechneten Z-Score der Elternzielgröße entsprechen.

Zunächst wurden die Elternzielgrößen nach der Methode der korrigierten mittparenteralen Länge wie folgt berechnet (von Harnack und Koletzko 1997; Illing und Spranger 1998; Niessen und Gladis 1999):

$$\text{Elternzielgröße} = (\text{Länge}_{\text{Mutter}} + \text{Länge}_{\text{Vater}})/2 \pm 6,5 \text{ cm}$$

Dabei werden 6,5 cm in der Berechnung der Elternzielgröße für Jungen addiert und für Mädchen subtrahiert.

Von der Elternzielgröße wurde anhand der Wachstumskurven von Hesse et al. ein Z-Score mit dem Mittelwert und der Standardabweichung von 18-jährigen Jungen bzw. Mädchen berechnet. Der Z-Score der Länge des Kindes wurde davon subtrahiert und die Differenz bei Z-Score des Kindes < Z-Score der Elternzielgröße mit negativem Vorzeichen bei Z-Score des Kindes > Z-Score der Elternzielgröße mit positivem Vorzeichen angegeben.

2.3.4 Berechnung des Body-mass-Index (BMI)

Der Body-mass-Index stellt ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse dar und lässt sich aus der Körperlänge und dem Körpergewicht berechnen:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körperlänge}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}.$$

Aus dem berechneten BMI wurde anhand der entsprechenden Perzentilentabellen von Kromeyer-Hauschild der Z-Score ermittelt (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

2.3.5 Berechnung des Energiequotienten

Der Energiequotient gibt die Energiezufuhr in kcal pro kg Körpergewicht pro Tag an.

Anhand der Krankenakten der untersuchten Frühgeborenen wurde die Energiezufuhr aus parenteraler bzw. oraler Quelle berechnet.

Tabelle 2.1 enthält die Anzahl der kcal, die anhand der jeweiligen Nahrungszufuhr berechnet wurden.

Tabelle 2.1: Energiegehalt der parenteralen und oralen Nahrungszufuhr

Energiezufuhr	kcal
parenteral	
1g Protein	4,1
1g Kohlenhydrate	4,1
1g Fett	9,3
Oral	
100 ml Muttermilch	70
100 ml Humana O Frühgeborene	75
100 ml PH 1	69
100 ml Beba HA 1	72
1g Milchzucker	3,96
1g FM 85	3,7
1g Eoprotein	3,7

Der Energiequotient wurde zu folgenden Lebenszeitpunkten bestimmt: 3. Lebenstag sowie mit vollendeten 1, 2, 3, 4, 8 und 12 Lebenswochen.

2.3.6 Einteilung in Untergruppen

Die Patientengruppe ist eine sehr heterogene Gruppe Frühgeborener, die einem unterschiedlich großen Risiko ausgesetzt sind, sich unzureichend körperlich zu entwickeln. Daher wurden verschiedene Untergruppen der Patienten gewählt, die hypothetisch eine genauere Risikoklassifizierung zulassen:

1. nach dem *Geschlecht* in:
33 Mädchen und 25 Jungen
2. nach dem *Geburtsgewicht* in:
19 Kinder mit Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ und 39 Kinder mit Geburtsgewicht $1000\text{-}1500\text{g}$
3. nach dem *auf das Gestationsalter bezogene Geburtsgewicht* in:
10 SGA Kinder und 48 AGA Kinder
4. nach der *postnatalen Energieversorgung* der ersten 2 Wochen in:
6 Kinder mit durchschnittlich unter 70 kcal/kg/d , 33 Kinder mit durchschnittlich $70\text{-}99\text{ kcal/kg/d}$ und 6 Kinder mit durchschnittlich $\geq 100\text{ kcal/kg/d}$

2.3.7 Statistische Methoden

Alle erhobenen Daten der Nachuntersuchung sowie die vorhandenen perinatalen Daten wurden in den Computer eingegeben. Zur Datenauswertung habe ich das Statistikprogramm „SPSS für Windows“ in der deutschsprachigen Version 9.0 verwendet und alle Berechnungen selbständig durchgeführt.

Prüfungen auf Normalverteilung wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Im Falle einer Normalverteilung wurden die Ergebnisse mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Die Angabe der meisten Resultate erfolgt daher als Mittelwert mit Standardabweichung.

Zur Prüfung der erhobenen auxologischen Daten wurden parametrische Tests verwendet. Zur Prüfung von statistisch signifikanten Unterschieden wurde der t-Test für unverbundene bzw. für verbundene Stichproben unter Voraussetzung der Varianzgleichheit durchgeführt.

Da an derselben Stichprobe mehrere statistische Tests durchgeführt werden sollten, wurde zunächst eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Da ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen wurde, musste wegen vier Vergleichen derselben Frühgeborenen-gruppe das Niveau auf $\alpha/n = 0,0125$ korrigiert werden. Die Ergebnisse bei $0,0125 < p < 0,05$ sind dennoch aufgeführt, da die Bonferroni-Korrektur konservativ, d.h. in der Regel zu streng ist. Ein p-Wert unter 0,0125 wurde als signifikant angesehen. Beratung bezüglich der statistischen Auswertverfahren erfolgte vor und während der Durchführung der Studie im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie bei Dr. Müller sowie während der Auswertungen durch C. Hanke.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientengruppe

Die Mortalität, der ursprünglich in der Marburger Universitäts-Kinderklinik mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ behandelten Kinder, betrug 12,0 %. In der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ verstarben 22,6 %.

Die Gruppe der überlebenden und an der Nachuntersuchung teilnehmenden Kinder bestand aus 33 Mädchen (56,9 %) und 25 Jungen (43,1 %). Mehrlingskinder (6 Zwillingspaare, 2 Zwillinge und 1 Drilling) waren mit 25,9 % vertreten.

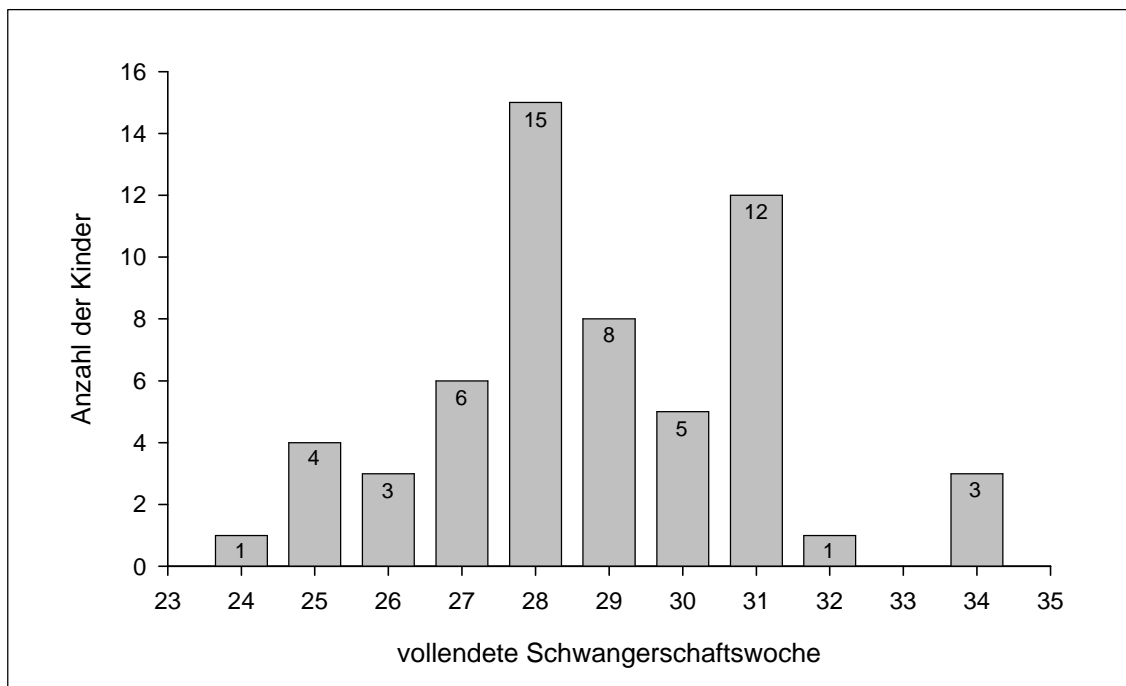


Abbildung 3.1: Verteilung des Gestationsalters bei Geburt

Der Median der Schwangerschaftswochen bei Geburt lag bei 28 Wochen + 2 Tage, das unreifste Kind war 24 Wochen + 2 Tage, das reifste Kind 34 Wochen + 3 Tage reif. Ca. die Hälfte der Kinder (28) wurden im Zeitraum von 28 bis 30 Schwangerschaftswochen geboren, 14 (24,1%) hatten ein niedrigeres, 16 (27,6 %) ein höheres Gestationsalter.

Abbildung 3.2 zeigt die Anzahl der Frühgeborenen der jeweiligen Schwangerschaftswochen und das jeweilige Geburtsgewicht in 4 Untergruppen. Es wird deutlich, dass es

zum einen einzelne Kinder gab, die bei Geburt reifer als 30 Gestationswochen waren und dennoch < 1000g bzw. sogar weniger als 750g wogen.

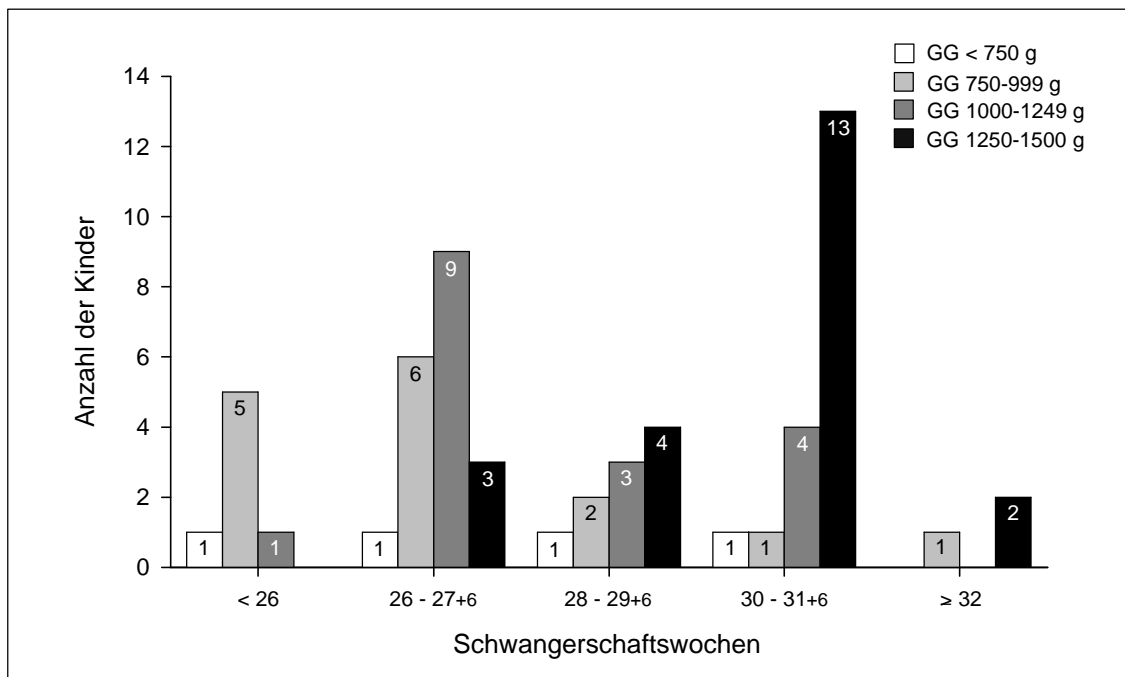


Abbildung 3.2: Geburtsgewichtsverteilung zu den errechneten Schwangerschaftswochen

Zum anderen gab es Kinder, die mit weniger als 28 Schwangerschaftswochen bereits > 1250g wogen.

Insgesamt wurden 19 Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1000g und 39 Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500g untersucht.

Von 58 Kindern waren 10 (17,2 %) hypotroph. Vier davon hatten ein Geburtsgewicht < 1000g und sechs Kinder wogen 1000-1500g. Alle nach 32 Schwangerschaftswochen geborenen Kinder waren hypotroph, während die Kinder, die vor 27 Schwangerschaftswochen geboren wurden, eutroph waren (Abbildung 3.3).

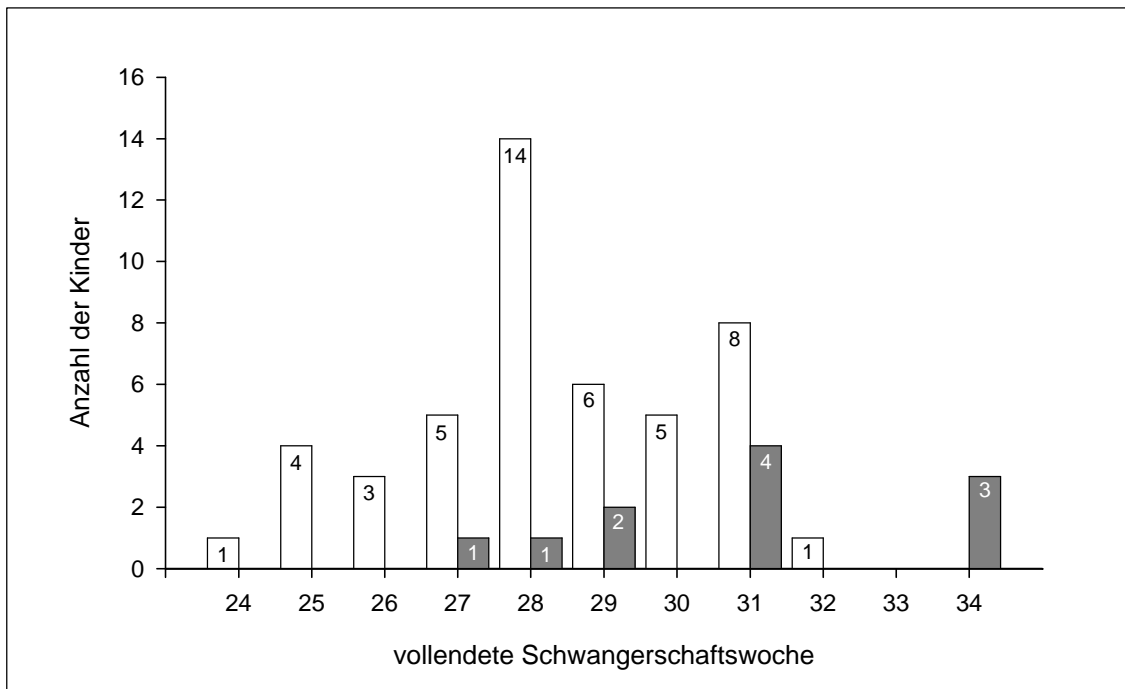


Abbildung 3.3: Verteilung der hypotrophen (SGA = grauer Balken) und eutrophen (AGA = weißer Balken) Kinder auf die Schwangerschaftswochen bei Geburt

Klinische Verläufe in der Neugeborenenperiode

Um einen Zusammenhang zwischen schweren Erkrankungen sowie Anpassungsstörungen in der Neugeborenenzeit und späteren Entwicklungsverzögerungen sowie der Beeinflussung des Wachstums herstellen zu können, habe ich die Perinatalperiode der beobachteten Kinder retrospektiv ausgewertet. Einen entsprechenden Überblick gibt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Häufige Erkrankungen, Behandlungen und Komplikationen in der Neonatalperiode

Variable	Anzahl	Häufigkeit in %
Grundkrankheiten		
Atemnotsyndrom (RDS)		
• kein RDS	15	25,9
• Grad I-II	25	43,1
• Grad III-IV	18	31
Systemische Infektionen		
• innerhalb der ersten 3 Tage	12	20,7
• spätere Infektionen	33	56,9
Persistierender Ductus arteriosus	14	24,1
Behandlungen		
Steroidtherapie (Celestan) (pränatal)	30	51,7
Dexamethasontherapie (postnatal)	12	20,7
Surfactanttherapie		
• absolut	26	44,8
• ≥ 3 malige Gabe	10	17,2
Beatmung		
• mind. 1 Tag	37	63,8
• > 20 Tage	8	13,8
• nasaler CPAP	45	77,6
Komplikationen		
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [O ₂ -Bedarf über 36 SSW (Shennan et al. 1988)]	19	32,8
Intrazerebrale Blutung		
• Grad I-II	13	22,4
• Grad III-IV	3	5,1
Retinopathia prämaturoorum *		
• Grad I	6	10,3
• Grad II	7	12,4
• Grad III	4	6,9

* jeweils schwerste Ausprägung ohne Therapie

Von den 52 Müttern hatten während der Schwangerschaft 11 (21,2 %) eine Präeklampsie, 14 Mütter (26,9 %) litten an einer Infektion, während bei 22 Müttern (42,3 %) vorzeitige Wehen bzw. Blasensprünge zu einer frühzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führten.

Pränatal wurden 30 Frauen (51,7 %) zur Förderung der fetalen Lungenreifung mit Betamethason (Celestan) behandelt. 54 Kinder (93,1 %) kamen durch Sektio zur Welt.

37 Kinder (63,8 %) wurden direkt nach der Geburt beatmet, 8 dieser Kinder (13,8 %) blieben länger als 20 Tage intubiert. Zur Atemunterstützung bekamen 45 Kinder (77,6 %) in den ersten Lebenstagen oder im Anschluss an die Beatmung einen nasalen CPAP.

Um eine ausreichende Oxygenierung zu sichern, erhielten 40 (69 %) Kinder Sauerstoff länger als fünf Tage. 19 Kinder (32,8 %) entwickelten eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Bei 12 der Patienten (20,7 %) wurde deswegen eine Dexamethasontherapie durchgeführt.

Ein röntgenologisch gesichertes Atemnotsyndrom (RDS) Grad I-II bestand bei 25 Kindern (43,1 %), 18 Kinder (31 %) hatten ein RDS der Ausprägung Grad III-IV.

26 Patienten (44,8 %) wurden mit mindestens einer einmaligen Gabe von Surfactant behandelt. Bei 10 dieser Kinder (17,2 %) wurden mindestens drei Surfactantapplikationen durchgeführt.

41 Kinder (70,7 %) hatten ein therapiebedürftiges Apnoe-Bradykardie-Syndrom. Bei 11 Patienten (19 %) blieben die Symptome bis zum Zeitpunkt der Entlassung bestehen, so dass die Eltern dieser Kinder ein Reanimationstraining durchführten und einen Herz-Kreislauf-Monitor für die häusliche Überwachung des Kindes erhielten.

Bei 16 Kindern (27,6 %) waren intrazerebrale Blutungen nachweisbar. Bei 13 Kindern (22,4 %) wurden leichte Blutungen (Grad I-II) diagnostiziert, schwerere Blutungen (Grad III-IV) hatten 3 Kinder (5,2 %).

Bei 6 Patienten (10,3 %) war mindestens einmal ein cerebraler Krampfanfall aufgefallen. Wobei zwei dieser Kinder bei ihrer Entlassung mit einem Antiepileptikum behandelt wurden.

Bei 16 Kindern (27,6 %) wurde eine Retinopathie diagnostiziert. Als maximale Ausprägung war bei 6 Kindern (10,3 %) Grad I, bei 7 Kindern (12,4 %) Grad II und bei 4 Kindern (6,9 %) Grad III diagnostiziert worden. Eine Intervention (z.B. Lasertherapie) wurde in dieser Studie nicht erfasst.

Zum Zeitpunkt der Entlassung war bei 15 Kindern eine Hörprüfung erfolgt. Dabei war bei einem Jungen ein auffälliger Befund diagnostiziert worden.

In den ersten drei Lebenstagen war bei 12 Frühgeborenen (20,7 %) eine Infektion nachweisbar. Zumeist handelte es sich um die Folgen eines Amnioninfektionssyndroms bzw. eine durch Bakterien aus dem mütterlichen Urogenitaltrakt ausgelöste Infektion. Nach dem dritten Lebenstag erkrankten weitere 33 Kinder (56,9 %) vor allem durch nosokomiale Erreger.

Eine Therapie mit Indometacin zum Verschließen eines hämodynamisch bedeutsamen Ductus arteriosus Botalli wurde bei 14 Patienten (24,1 %) durchgeführt.

Eine Leistenhernie wurde bei 9 Patienten festgestellt (8 Jungen, 1 Mädchen).

Auf Grund einer Hyperbilirubinämie erhielten 35 Kinder (60,3 %) mindestens einen Zyklus Phototherapie, bei 4 dieser Kinder (6,9 %) erfolgte eine Austauschtransfusion.

33 Patienten (56,9 %) erhielten eine Erythrozytentransfusion. Von diesen Kindern bekamen 9 (15,5%) mindestens vier Transfusionen, im Einzelfall bis zu 13 Erythrozytenkonzentrate.

Am Ende des stationären Aufenthaltes, der im Mittel 10 Wochen und 3 Tage dauerte, entsprach die korrigierte Reife der Frühgeborenen im Mittel 39 Wochen und 4 Tage und damit etwa der „normalen“ Dauer einer Schwangerschaft. Weitere Informationen zu den Daten bei Entlassung inklusive Entlassungsgewicht enthält Tabelle 3.2.

Tabelle 3.2: Parameter der Patientenpopulation (n = 58) bei Entlassung*

Variable	Mittel	Median	Minimum	Maximum
Lebensalter (Wochen + Tage)	10 + 3	10 + 2	2 + 0	21 + 4
Gestationsalter (Wochen + Tage)	39 + 4	39 + 1	32 + 1	48 + 0
Gewicht (g)	2328,4	2340	1050	3060

* Drei Patienten wurden frühzeitig aus der Universitäts-Kinderklinik entlassen und zur weiteren Versorgung in eine andere Klinik verlegt.

3.2 Auxologische Untersuchungsbefunde bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter

3.2.1 Zusammenhang zwischen den auxologischen Daten: Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter

Das Gestations- sowie das Lebensalter der Frühgeborenen, die von uns untersucht wurden, unterschieden sich bei Geburt und Entlassung nicht von den Altersstrukturen derjenigen Frühgeborenen, die nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen konnten.

Tabelle 3.3 stellt die Altersverteilung der an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen zu den genannten Messzeitpunkten dar.

Tabelle 3.3: Alter der Untersuchungsgruppe (n = 58) zu den Zeitpunkten der Messung von Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang

Variable	Mittel	Median	Minimum	Maximum
Gestationsalter bei Geburt (Wochen + Tage)	29	29 + 1	24 + 2	34 + 3
Gestationsalter bei Entlassung* (Wochen + Tage)	39 + 4	39 + 1	32 + 1	48
Testtag Alter korrigiert (Monate + Wochen)	71 + 2	71	57	87
Testtag Alter unkorrigiert (Monat + Wochen)	74	73 + 3	60	89

* Drei Patienten wurden frühzeitig aus der Universitäts-Kinderklinik entlassen und zur weiteren Versorgung in eine andere Klinik verlegt.

Körperlänge

Tabelle 3.4 zeigt den Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Körperlängen sowie den entsprechenden Z-Score zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 3.4: Gegenüberstellung von Körperlängen bzw. Z-Scores der Körperlängen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)

Variable	n	Körperlänge in cm MW (SD)	Z-Score MW (SD)	
Geburt	54	36,8 (3,84)	-0,65 (1,19)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> <div style="border-left: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; height: 20px;"></div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="margin-bottom: 5px;">***</div> <div style="margin-bottom: 5px;">***</div> <div>1)</div> </div> </div>
Entlassung	46	44,39 (2,72)	-2,64 (1,43)	
Vorschulalter	58	114,3 (6,57)	-0,2 (0,96)	

1) $p = 0,037$ *** $p < 0,001$

Da die absoluten Werte der Körperlängen an sich keinen Vergleich der Gruppe untereinander zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zulassen, wurden statistische Tests nur anhand der Z-Scores durchgeführt. Hierbei fällt auf, dass die bei Geburt ohnehin schon kleinen Frühgeborenen bis zu ihrer Entlassung aus der Klinik nicht entsprechend an Körperlänge zunehmen. Der Mittelwert des Kollektivs fällt von einem Z-Score von -0,65 bei Geburt auf deutlich unterhalb der zweiten Standardabweichung (Z-Score -2,64) vom Mittelwert des Vergleichskollektivs bei Entlassung. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($T = 8,764$; $p < 0,01$). Ausgehend von der Situation bei der Entlassung haben die Kinder bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung dann aber wieder so viel an Körperlänge gewonnen, dass der Mittelwert der Gruppe beinahe den Mittelwert der Vergleichspopulation erreicht hat. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($T = -9,515$; $p < 0,01$). Somit zeigen die Frühgeborenen ein Aufholwachstum der Körperlänge gemessen an den entsprechenden Z-Scores im Zeitraum von der Entlassung bis zur Nachuntersuchung. Im Vorschulalter weichen die Frühgeborenen mit ihrer Körperlänge von der jeweiligen Vergleichspopulation im Mittel noch weniger als bei Geburt ab. Bei Vergleich der Mittelwerte bei Geburt und im Vorschulalter sind die Unterschiede nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant ($T = -2,138$; $p = 0,037$), die Tendenz ist jedoch eindeutig.

Körpergewicht

Das Körpergewicht, die Z-Scores des Körpergewichtes sowie die Anzahl der vorliegenden Daten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten werden in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: Gegenüberstellung von Körpergewicht bzw. Z-Scores des Körpergewichtes zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)

Variable	n	Körpergewicht MW (SD)	Z-Score MW (SD)	
Geburt	58	1114,3g (260,2 g)	-0,58 (0,98)	***
Entlassung	57	2328,42g (354,85 g)	-1,95 (0,98)	
Vorschulalter	58	19,73 kg (5,12 kg)	-0,33 (1,7)	***

*** $p < 0,001$

Im Vergleich mit reifen Neugeborenen (Referenzgruppe) haben die Frühgeborenen bei einem mittleren Entlassungsalter von entsprechend 39 + 4 Schwangerschaftswochen (Tabelle 3.3) ein deutlich geringeres Gewicht mit Z-Scores von im Mittel fast der zweiten Standardabweichung (Z-Score = -1,95). Der Unterschied zwischen Geburt und Entlassung ist signifikant ($T = 8,61$; $p < 0,01$). Bis zum Vorschulalter haben die Frühgeborenen jedoch mit ihrem Gewicht wieder aufgeholt. Der Zuwachs des mittleren Z-Scores des Körpergewichtes von Entlassung bis zum Vorschulalter ist signifikant ($T = -6,365$; $p < 0,01$). Der Gewichtsvergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten Geburt und Nachuntersuchung lässt erkennen, dass die Kinder nicht auffällig an Gewicht zugenommen haben und der Z-Score der Gruppe zu beiden Zeitpunkten etwas unter dem Durchschnitt der Normalpopulation liegt (kein signifikanter Unterschied).

Kopfumfang

Einen Überblick über die Entwicklung des Kopfumfanges gibt Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Gegenüberstellung von Kopfumfang bzw. Z-Score des Kopfumfanges zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)

Variable	n	Kopfumfang in cm MW (SD)	Z-Score MW (SD)
Geburt	54	26,63 (1,93)	-0,35 (1,0)
Entlassung	57	32,94 (1,7)	-1,07 (0,86)
Vorschulalter	58	50,49 (1,97)	-0,83 (1,53)

*** $p < 0,001$

Bei der Betrachtung der Ergebnisse bei Geburt fällt auf, dass der mittlere Z-Score der Kopfumfänge bei Geburt nahe dem Mittelwert der Vergleichspopulation liegt (näher als die entsprechenden Z-Scores für die Körperlänge und das Gewicht der Frühgeborenen). Allerdings nehmen die Kopfumfänge der untersuchten Gruppe bis zum Zeitpunkt der Entlassung nur in einem so geringen Maße zu, dass der Z-Score bei Entlassung unterhalb der ersten Standardabweichung liegt und damit signifikant kleiner ist als bei Geburt ($T = 4,607$; $p < 0,01$). Bis zur Nachuntersuchung zeigt sich dann aber wieder ein Aufholwachstum auf einen Z-Score von -0,83. Dieses Aufholwachstum ist wenig ausgeprägt, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Z-Scores bei Entlassung und im Vorschulalter zustande kommt. Die Z-Scores des Kopfumfanges liegen im Vorschulalter noch immer 0,48 Standardabweichungen unterhalb der Z-Scores bei Geburt. Ein Vergleich der Z-Scores bei Geburt und im Vorschulalter zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

3.2.2 Darstellung der auxologischen Daten Länge, Gewicht und Kopfumfang im Vorschulalter

Da in diesem Abschnitt die auxologische Entwicklung der Frühgeborenen im Vorschulalter getrennt nach dem Geschlecht erfolgen soll, wird zunächst das Profil der Mädchen und Jungen in der Neugeborenenperiode skizziert. Dabei werden die einzelnen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Wie aus Tabelle 3.7

zu entnehmen, waren die Unterschiede in der Perinatalperiode zwischen Mädchen und Jungen nicht signifikant. Dennoch trat z.B. die bronchopulmonale Dysplasie bei Jungen deutlich häufiger auf (44 % vs. 21,2 %).

Tabelle 3.7: Ausgewähltes Profil der Neugeborenenperiode, getrennt nach Geschlecht bei Frühgeborenen ≤ 1500 g

Variable	Mädchen ¹ , n = 33	Jungen ¹ , n = 25
Geburtsgewicht	Mittel: 1136,18g Median: 1150g, SD: 277,31g	Mittel: 1100,92g Median: 1110g SD: 246,47g
Gestationsalter ²	Median: 29 + 0	Median: 28 + 0
	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)
Dexamethasontherapie	7 (21,2 %)	5 (20 %)
Surfactanttherapie		
• absolut	12 (76,4 %)	14 (56 %)
• ≥ 3 malige Gabe	4 (12,1 %)	6 (24 %)
Beatmung > 10 Tage	9 (27,3 %)	11 (44 %)
Atemnotsyndrom (RDS)		
• Grad I-II	16 (48,5 %)	9 (36 %)
• Grad III-IV	9 (27,3 %)	9 (36 %)
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	7 (21,2 %)	11 (44 %)
Persistierender Ductus arteriosus	7 (21,2 %)	7 (28 %)
Intrazerebrale Blutung Grad III-IV	7 (21,2 %)	9 (36 %)

¹ Bei keinem Merkmal liegen signifikante Geschlechtsunterschiede vor ($p < 0,05$)

² Merkmal ist nicht normalverteilt

Für alle Messungen standen uns 33 frühgeborene Mädchen und 25 frühgeborene Jungen zur Verfügung.

Um die erhobenen Daten der Frühgeborenen nicht nur mit den Wachstumskurven von Hesse et al. aus dem Jahr 1997, sondern auch mit gleichaltrigen Reifgeborenen aus derselben Gegend zu vergleichen, wurde auch das Wachstum von 67 (38 Jungen und 29 Mädchen) reifgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht > 2500 g im Vorschulalter untersucht. Einen Überblick über das Alter der Kontrollkinder und Frühgeborenen bei der Untersuchung gibt Tabelle 3.8.

Tabelle 3.8: Alter (Monate) bei Nachuntersuchung der Frühgeborenen und der Kontrollgruppe

Variable	Frühgeborene		Kontrollgruppe	
	n	Median (Min.-Max.)	n	Median (Min.-Max.)
gesamte Gruppe	58	71 (57-87)	67	70 (57-84)
Mädchen	33	69 (57-87)	29	71 (57-78)
Jungen	25	73 (60-83)	38	70 (61-84)

Die Früh- und Reifgeborenen hatten zur Nachuntersuchung ein annähernd gleiches Altersprofil.

Körperlänge

Die Messergebnisse zum Vergleich der Körperlänge der früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen sind der Tabelle 3.9 zu entnehmen.

Tabelle 3.9: Körperlänge sowie Z-Score der Körperlänge im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen

	Körperlänge (cm)		Körperlänge Z-Score	
	MW (SD)		MW (SD)	
Frühgeborene				
Mädchen	114,16 (7,14)		-0,12 (0,99)	
Jungen	114,56 (5,89)	1)	-0,31 (0,94)	**
Kontrollgruppe				
Mädchen	115,88 (5,46)		0,23 (0,89)	
Jungen	117,97 (5,33)		0,64 (1,58)	

1) $p = 0,02$ ** $p < 0,01$

Die Körperlängen der frühgeborenen Mädchen und Jungen liegen im Alter von fünf und sechs Jahren im Normalbereich. Der Mittelwert der Z-Scores liegt mit -0,12 bei den Mädchen sowie mit -0,31 bei den Jungen nur geringfügig unterhalb des Mittelwertes der Vergleichspopulation. Die frühgeborenen Jungen und Mädchen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Längenwachstums gemessen am Z-Score nicht voneinander.

Bei der Betrachtung der Abbildung 3.4 wird deutlich, dass die Körperlängen der Jungen eher im unteren Normalbereich liegen.

Eine genauere Betrachtung der Randbereiche (unterhalb der 25. bzw. auf und oberhalb der 75. Perzentile) veranschaulicht die annähernd normale Verteilung der Körperlängen

der Mädchen sowie die Konzentration der Datenpunkte der Körperlängen der Jungen im unteren Normalbereich. Unterhalb der 25. Perzentile liegen 15 Längendaten der Mädchen (45,5 %) und 16 der Jungen (64 %). Auf und oberhalb der 75. Perzentile können 4 Daten der Mädchen (12,1 %) jedoch nur 2 Datenpunkte der Jungen (8 %) verzeichnet werden.

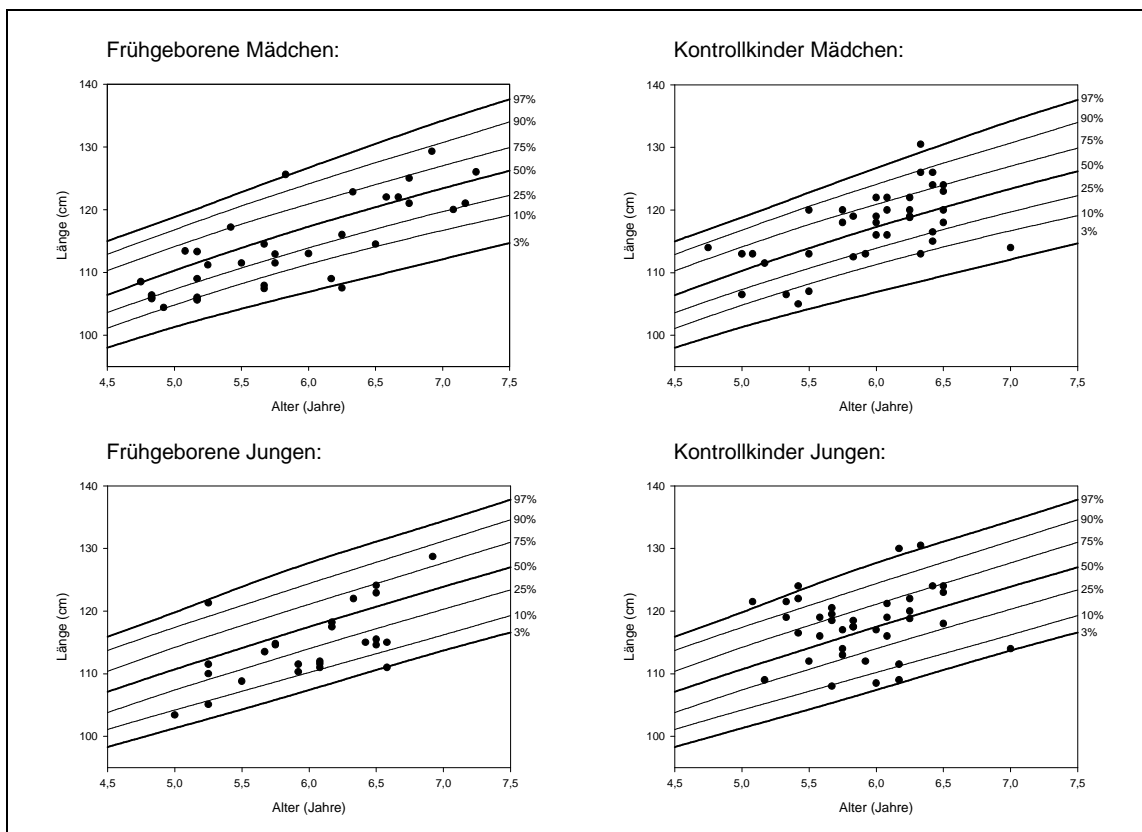


Abbildung 3.4: Körperlänge früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter

Insgesamt muss aber betont werden, dass weder bei den Jungen noch bei den Mädchen einzelne Werte deutlich unterhalb der 3. bzw. oberhalb der 97. Perzentile liegen. Die 3. bzw. 97. Perzentile entspricht in etwa der jeweils 2. Standardabweichung einer Normalpopulation (bei einer Normalverteilung liegen jeweils 2,25 % der Population außerhalb der 2. Standardabweichung).

Die Körperlängen der Reifgeborenen liegen etwas oberhalb des Durchschnittes der Referenzgruppe. Der statistische Vergleich mit den Frühgeborenen ergibt, dass die reifgeborenen Jungen im Vorschulalter länger sind als die frühgeborenen Jungen (absolut: $p = 0,02$), der Unterschied ist jedoch nur für den Z-Score signifikant (Z-Score: $p = 0,009$). Der Unterschied zwischen den Körperlängen der reif- und frühgeborenen Mädchen ist weniger ausgeprägt und nicht signifikant.

Abbildung 3.4 veranschaulicht, dass 29 Früh- (50 %) und 35 Reifgeborene (52,2 %) mit ihrer Körperlänge auf der 25. bis 74. Perzentile, 6 Früh- (10,3 %) und 18 Reifgeborene (26,9 %) oberhalb der 75. Perzentile sowie 23 Früh- (39,7 %) und 14 Reifgeborene (20,9 %) unterhalb der 25. Perzentile liegen. 8 Früh- (13,8 %) und 8 Reifgeborene (11,9 %) liegen unterhalb der 10. Perzentile.

Körpergewicht

Einen Überblick über das Körpergewicht frühgeborener Mädchen und Jungen im Vorschulalter gibt Tabelle 3.10.

Tabelle 3.10: Körpergewicht sowie Z-Score des Körpergewichtes im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen

	Körpergewicht (kg) MW (SD)		Körpergewicht Z-Score MW (SD)
Frühgeborene			
Mädchen	19,62 (4,38)	1)	-0,25 (1,45)
Jungen	19,88 (6,1)		-0,44 (2,02)
Kontrollgruppe			
Mädchen	22,17 (3,69)	2)	0,73 (1,22)
Jungen	22,83 (3,94)		0,93 (1,63)

1) $p = 0,016$ 2) $p = 0,022$ ** $p < 0,01$

Frühgeborene Jungen und Mädchen liegen mit ihrem Körpergewicht im Vorschulalter etwas unterhalb des Durchschnittes der Referenzpopulation. Zwischen den beiden Geschlechtern gibt es keinen signifikanten Unterschied. Dennoch weist schon die statistische Auswertung darauf hin, dass die Jungen im Vergleich mit der Referenzpopulation (Z-Score) leichter sind als die Mädchen und dass es mehr Jungen gibt, die mit ihrem Körpergewicht deutlich vom Mittelwert abweichen (Standardabweichung vom mittleren Z-Score der Jungen: 2,02). Eine erweiterte Darstellung der Ergebnisse bietet Abbildung 3.5.

Bei Betrachtung der Perzentilen frühgeborener Mädchen und Jungen fällt auf, dass die Gewichtsdaten der Mädchen eher im mittleren Normalbereich liegen, während die Datenpunkte der Jungen sich im unteren Normalbereich konzentrieren. In der Gruppe der Mädchen gibt es aber auch einige Kinder, die im Vergleich zum Altersdurchschnitt sehr leicht sind: 10 Mädchen (30,3 %) liegen mit ihrem Gewicht auf bzw. unterhalb der

leicht sind: 10 Mädchen (30,3 %) liegen mit ihrem Gewicht auf bzw. unterhalb der 10. Perzentile. Werte auf bzw. über der 75. Perzentile erreichen 4 Mädchen (12,1 %) mit ihrem Gewicht, wobei das Gewicht *eines* Mädchens deutlich oberhalb der 97. Perzentile liegt (ca. 5 kg).

10 Jungen (40 %) haben ein Gewicht unterhalb der 10. Perzentile. Einer dieser Jungen fällt mit mehr als 3 kg unterhalb der 3. Perzentile deutlich aus dem Normalbereich. Auf oder oberhalb der 75. Perzentile liegt das Gewicht von 3 Jungen (12 %). Dabei leidet ein Junge an extremer Adipositas mit annähernd 15 kg über der 97. Perzentile.

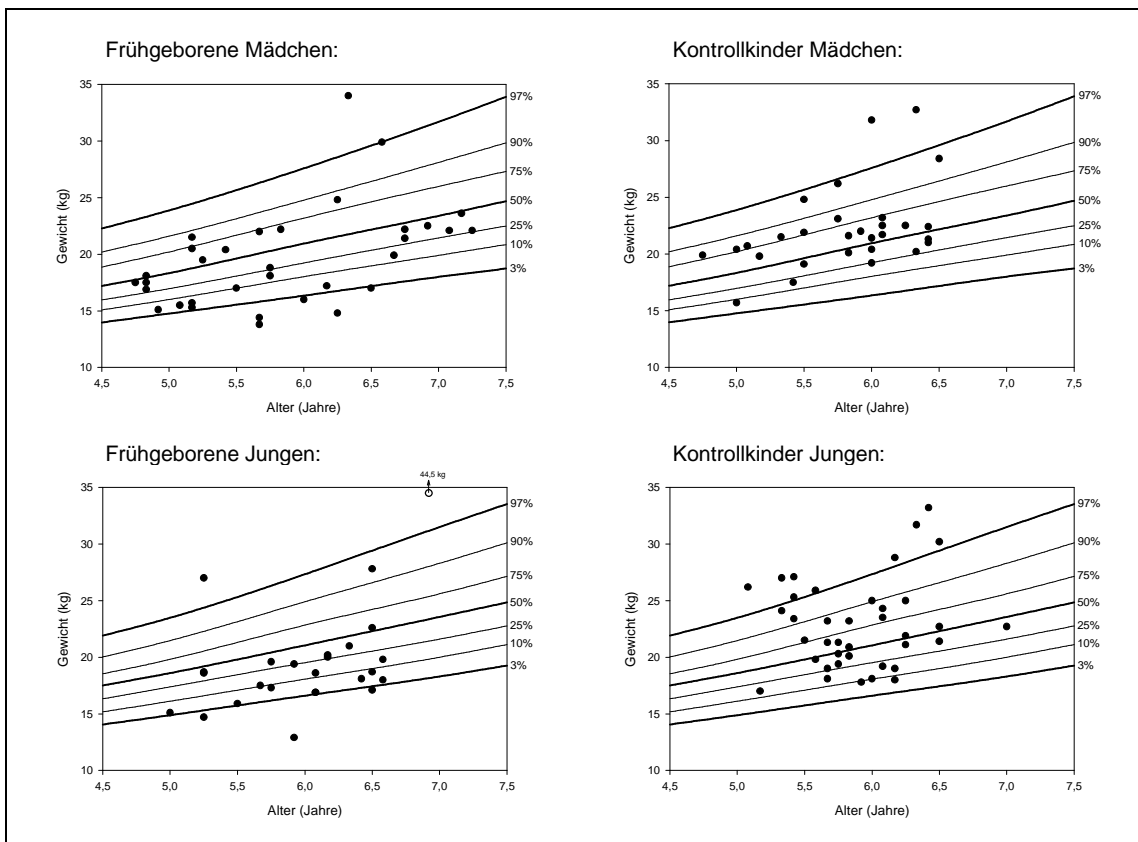


Abbildung 3.5: Körpergewicht früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter

Ein Vergleich der Frühgeborenen mit der Kontrollgruppe zeigt relevante Unterschiede sowohl zwischen den Jungen als auch zwischen den Mädchen bezogen auf das absolute Körpergewicht und den entsprechenden Z-Score. Die Unterschiede der Z-Scores des Körpergewichtes zwischen früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen sind signifikant. Die reifgeborenen Jungen und Mädchen liegen im Mittel oberhalb des Mittelwertes der Referenzpopulation. Zwischen den Geschlechtern der Reifgeborenen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die Jungen sind mit einem mittleren Z-Score von 0,93

und die Mädchen mit einem mittleren Z-Score von 0,73 deutlich schwerer als die Referenzpopulation.

Während die Daten von 28 Reif- (41,8 %) und 25 Frühgeborenen (43,1 %) auf der 25. bis 74. Perzentile liegen, sind 29 Reif- (43,3 %) und nur 7 Frühgeborene (12,1 %) oberhalb der 75. Perzentile. 26 Früh- (44,8 %) und 10 Reifgeborene (14,9 %) erreichen nur Perzentilenwerte unter der 25. Perzentile, 8 Frühgeborene (13,8 %) haben ein Gewicht unterhalb der 3. Perzentile.

Body-mass-Index

Die Ergebnisse des Vergleichs des BMI früh- und reifgeborener Jungen und Mädchen sind in Tabelle 3.11 dargestellt.

Tabelle 3.11: Body-mass-Index sowie Z-Score des BMI im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen

	BMI (kg/m ²) MW (SD)		BMI Z-Score MW (SD)
Frühgeborene			
Mädchen	14,93 (2,26)		-0,55 (1,31)
Jungen	14,92 (2,94)		-0,78 (1,54)
Kontrollgruppe			
Mädchen	16,49 (2,22)		0,43 (1,15)
Jungen	16,39 (2,47)		0,28 (1,41)

1) $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Entsprechend des geringeren Körpergewichtes im Vergleich zur Körperlänge haben frühgeborene Mädchen und Jungen BMI's im unteren Normbereich (Z-Score -0,55 bzw. -0,78). Zwischen Jungen und Mädchen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Eine deutliche Differenz zeigt sich jedoch zwischen den Ergebnissen der Frühgeborenen und der Kontrollgruppe. Die Frühgeborenen haben im Schnitt mit 1,5 kg/m² deutlich kleinere Body-mass-Indices als die Reifgeborenen und haben damit auch signifikant geringere BMI Z-Scores.

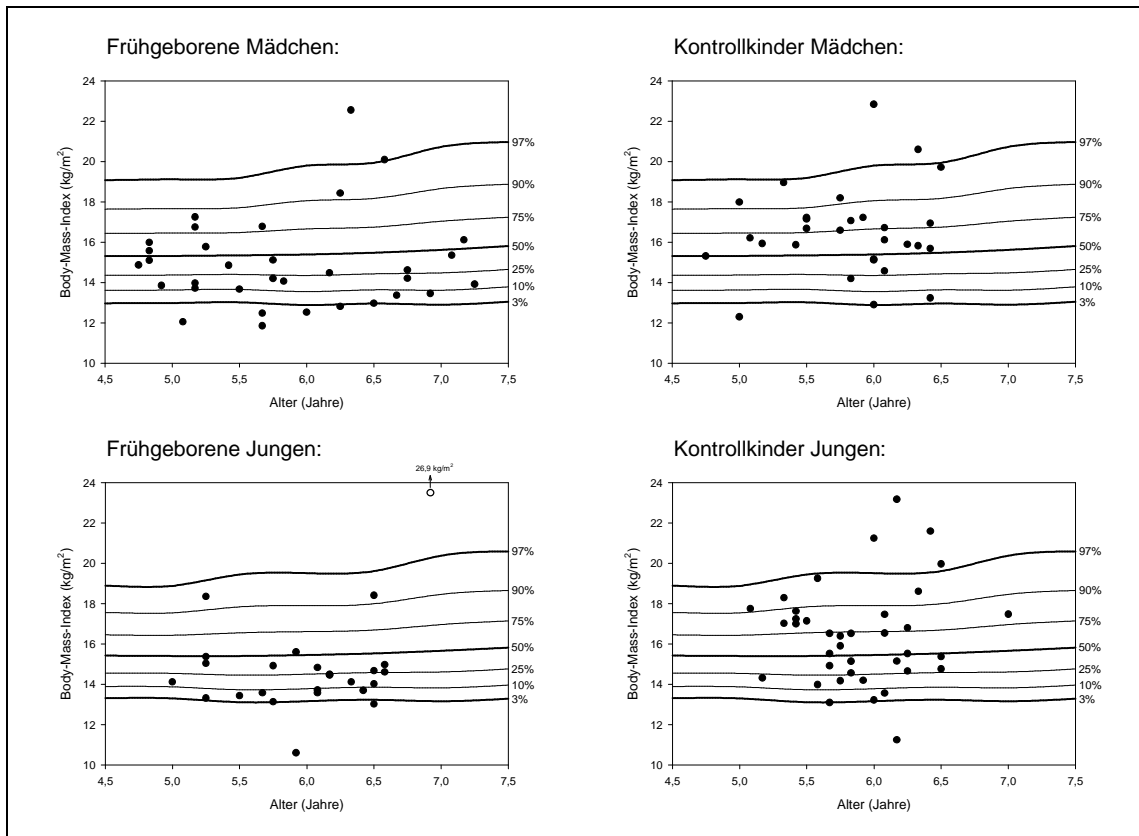


Abbildung 3.6: Body-mass-Index früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter

Abbildung 3.6 veranschaulicht das Ergebnis. Von den Frühgeborenen haben 44 Kinder (75,9 %) einen BMI unter der 50. Perzentile, 14 Datenpunkte (24,1 %) liegen auf bzw. oberhalb der 50. Perzentile. Von den Reifgeborenen erreichen 31 Kinder (46,3 %) einen BMI unter der 50. Perzentile, 46 Datenpunkte (68,7 %) liegen auf bzw. oberhalb der 50. Perzentile.

Dabei liegt der Median der Perzentilen für den BMI bei den Frühgeborenen auf der 10., bei den Reifgeborenen auf der 50. Perzentile. Der Mittelwert des absoluten BMI der gesamten Kontrollgruppe (Jungen und Mädchen gemeinsam) ist $16,5 \text{ kg/m}^2$ und der der Frühgeborenengruppe $14,9 \text{ kg/m}^2$.

Kopfumfang

Tabelle 3.12 veranschaulicht die Ergebnisse der Kopfumfangsmessungen bei früh- und reifgeborenen Kindern.

Tabelle 3.12: Kopfumfang sowie Z-Score des Kopfumfanges im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen

	Kopfumfang (cm) MW (SD)	Kopfumfang Z-Score MW (SD)
Frühgeborene		
Mädchen	50,52 (1,95)	-0,42 (1,48)
Jungen	50,45 (2,02)	-1,36 (1,45)
Kontrollgruppe		
Mädchen	50,46 (1,59)	-0,46 (1,22)
Jungen	51,55 (1,29)	-0,53 (0,94)

1) $p = 0,019$ * $p < 0,0125$ ** $p < 0,01$

Während die frühgeborenen Mädchen im Vorschulalter durchschnittlich etwas kleinere Köpfe als die Referenzpopulation haben, fallen die Jungen durch besonders kleine Köpfe auf. Als einzige Kategorie der untersuchten auxologischen Daten unterscheiden sich die Z-Scores von frühgeborenen Jungen und Mädchen nur bei ihren Kopfumfängen deutlich voneinander.

Abbildung 3.7 veranschaulicht die Ergebnisse. Der Median der Gruppe der Mädchen liegt auf der 25. Perzentile. Auf oder unterhalb der 10. Perzentile liegen die Werte für den Kopfumfang von 9 (27,3 %), auf oder über der 90. Perzentile von 3 Mädchen (9,1 %).

Der Median der Kopfumfänge der Jungen liegt dagegen auf der 3. Perzentile. Bei 11 Jungen (44 %) wurde ein Kopfumfang auf bzw. unterhalb der 3. Perzentile ermittelt. Einen Kopfumfang über der 50. Perzentile haben 2 Jungen (8 %) (beide liegen über der 90. Perzentile).

Mehr als 0,8 cm kleinere Kopfumfänge unterhalb der 3. Perzentile haben 2 Mädchen (6,1 %) und 6 Jungen (24 %).

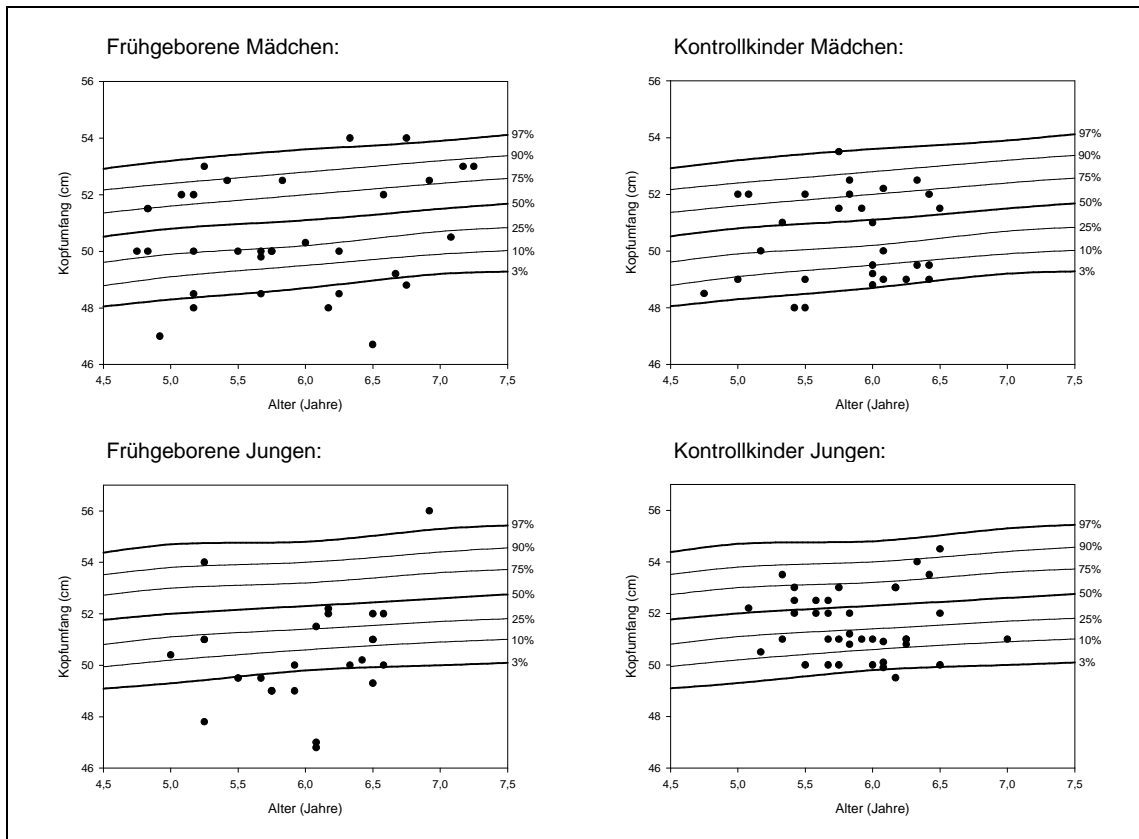


Abbildung 3.7: Kopfumfang früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter

Sowohl die Kinder der Kontrollgruppe als auch die frühgeborenen Mädchen weichen mit ihren Kopfumfängen etwa 0,5 Standardabweichungen nach unten von dem Mittelwert der Referenzgruppe ab. Die frühgeborenen Jungen haben im Vergleich zu den reifgeborenen signifikant kleinere Köpfe (im Schnitt etwa 1 cm kleiner als die Jungen der Kontrollgruppe).

Die absoluten Werte der Kopfumfänge der reifgeborenen Jungen sind im Mittel zwar signifikant größer als die der Mädchen, aber die Z-Scores der Jungen weichen vom Mittelwert der Referenzgruppe weiter in den negativen Bereich hin ab. Jungen im Vorschulalter sollten eigentlich deutlich größere Köpfe haben als Mädchen.

In Perzentilen ausgedrückt erkennt man, dass 13 Früh- (22,4 %) und 20 Reifgeborene (29,9 %) mit ihrem Kopfumfang auf der 25. bis 74. Perzentile liegen, Werte oberhalb der 75. Perzentile erreichen 12 Früh- (20,7 %) und 12 Reifgeborene (17,9 %). Dagegen liegen unterhalb der 25. Perzentile 33 Früh- (56,9 %) und 35 Reifgeborene (52,2 %). Den größten Unterschied im Umfang des Kopfes weist jedoch die Gruppe der Kinder unterhalb der 3. Perzentile mit 12 Früh- (20,7 %) und 3 Reifgeborenen (4,5 %) auf.

Die gesammelten Ergebnisse der auxologischen Untersuchung der Früh- und Reifgeborenen werden zusammenfassend in Abbildung 3.8 dargestellt. Die Z-Scores der einzelnen Kategorien Länge, Gewicht, BMI und Kopfumfang werden als Box-Plots visualisiert. Wie zuvor schon tabellarisch dargestellt sind bei den Kontrollkindern in allen Kategorien (außer bei den Kopfumfängen der Mädchen) größere Werte erhoben worden. Außerdem haben die frühgeborenen Jungen gegenüber frühgeborenen Mädchen geringere Z-Scores in allen Kategorien. Die besondere Art der Darstellung der schon zuvor genannten Daten ermöglicht es, die „Ausreißer“ zu betrachten. So sind die Datenpunkte der Frühgeborenen (außer bei der Länge der Jungen sowie beim Gewicht der Mädchen) weiter um den jeweiligen Mittelwert gestreut als bei den Kontrollkindern. Die mittleren 50 % der frühgeborenen Jungen (jeweils linke dunkle Balken) liegen mit den Z-Scores für Gewicht, BMI und Kopfumfang unterhalb des Mittelwertes der Referenzgruppe. Die reifgeborenen Mädchen liegen dagegen mit den mittleren 50 % der Gruppe für Gewicht und BMI oberhalb des Mittelwertes der Referenzgruppe.

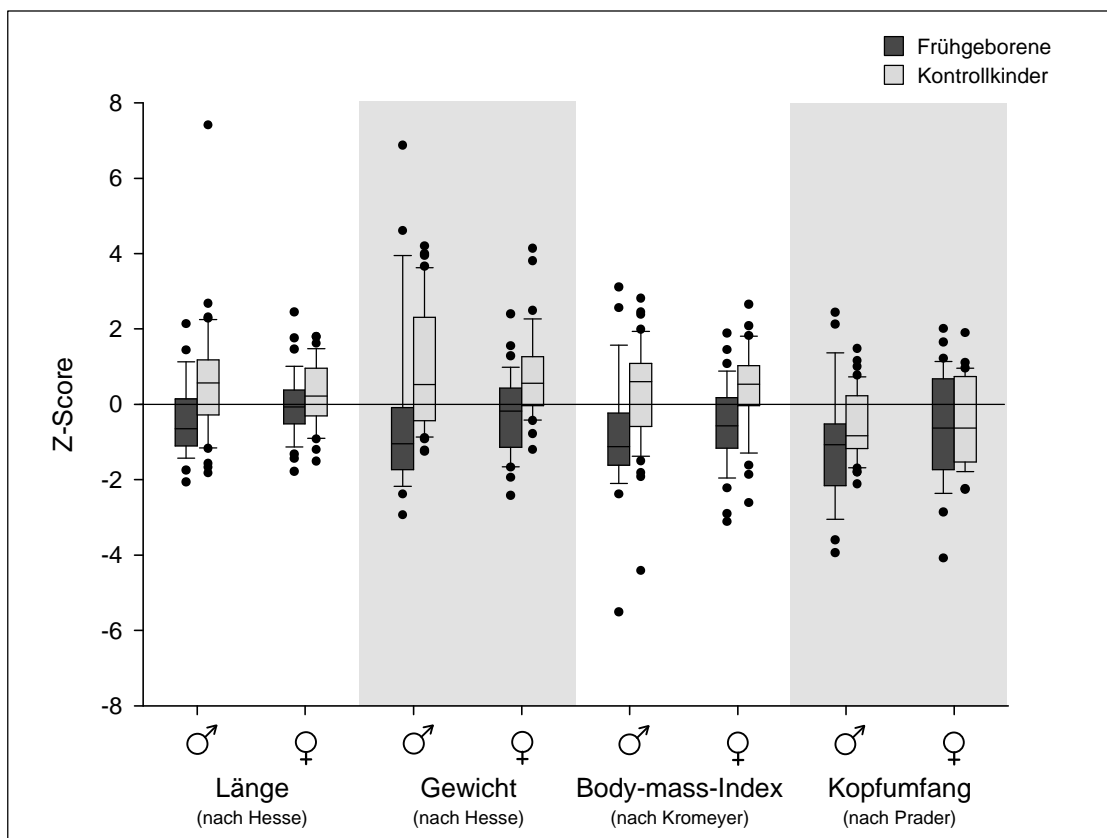


Abbildung 3.8: Z-Scores der auxologischen Daten von Frühgeborenen und Kontrollkindern getrennt nach Geschlecht im Vorschulalter

3.2.3 Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Wachstumsverlauf

Um festzustellen, inwieweit das Geburtsgewicht den Wachstumsverlauf Frühgeborener beeinflusst, wurde die Untersuchungsgruppe nach ihrem Geburtsgewicht in zwei Gruppen unterteilt (Tabelle 3.13).

Die leichteste Patientin hatte ein Geburtsgewicht von 580g, das schwerste Kind wog 1500g, der Mittelwert betrug 1121g.

Tabelle 3.13: Einteilung der Gruppe nach dem Geburtsgewicht (GG)

Gruppe	Geschlecht	n	MW Geburtsgewicht (g)	Bereich (g)
GG < 1000g	weiblich	10	706	580-930
	männlich	9	835	660-990
GG 1000-1500g	weiblich	23	1284	1000-1500
	männlich	16	1250	1000-1500

Diese Gruppeneinteilung entspricht der Bezeichnung VLBW (Kinder mit sehr kleinem Geburtsgewicht: $\leq 1500\text{g}$) bzw. ELBW (Kinder mit extrem geringem Geburtsgewicht: $< 1000\text{g}$). In der Gruppe GG < 1000g sind Jungen und Mädchen etwa gleich stark vertreten, während in Gruppe GG 1000-1500g die Mädchen mit 59 % den größeren Anteil haben. Der Gruppe GG < 1000g konnten insgesamt 19 Kinder (32,8 %), der Gruppe GG 1000-1500g dagegen 39 Kinder (67,2 %) zugeordnet werden.

Das Alter der Kinder der jeweiligen Gruppen bei Geburt, Entlassung bzw. Nachuntersuchung, zeigt Tabelle 3.14.

Tabelle 3.14: Gestationsalter, Alter bei Entlassung und Nachuntersuchung der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1000g bzw. 1000-1500g

Variable	GG < 1000g			GG 1000-1500g		
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.
Gestationsalter (Wochen + Tage)	28	24 + 3	31	29 + 4	25 + 5	34 + 3
korrigiertes Gestationsalter bei Entlassung* (Wochen + Tage)	41 + 4	33	48	38 + 5	32 + 1	46 + 6
korrigiertes Alter bei Nachuntersuchung (Monate)	70	59	83	69	57	87

* Drei Patienten wurden frühzeitig aus der Universitäts-Kinderklinik entlassen und zur weiteren Versorgung in eine andere Klinik verlegt.

Die Kinder der Gruppe GG < 1000g hatten bei Geburt etwa ein 1 ½ Wochen geringeres Gestationsalter, waren aber bei Entlassung korrigiert knapp 3 Wochen reifer als die Gruppe GG 1000-1500g. Bei der Nachuntersuchung entsprach der Altersmedian der Gruppe GG < 1000g 5 Jahren und 10 Monaten sowie der Altersmedian der Gruppe GG 1000-1500g 5 Jahren und 9 Monaten.

Einen Überblick über Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt, der Entlassung sowie im Vorschulalter gibt Tabelle 3.15.

Tabelle 3.15: Entwicklung der auxologischen Daten für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1000g bzw. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500g

Variable	GG < 1000 g		GG 1000-1500g		Stat. Signifikanz	
	absolut	Z-Score	absolut	Z-Score	absolut	Z-Score
Geburt						
Gewicht (g)	814,7	-1,13	1270,2	-0,3	p < 0,001	p < 0,01
Körperlänge (cm)	33,2	-1,21	38,8	-0,18	p < 0,001	p < 0,01
Kopfumfang (cm)	25,3	-0,41	27,3	-0,28	p < 0,001	n.s.
Entlassung						
Gewicht (g)	2340,5	-1,95	2322,4	-1,95	n.s.	n.s.
Körperlänge (cm)	43,4	-2,58	44,6	-2,53	n.s.	n.s.
Kopfumfang (cm)	33,1	-1,01	32,7	-1,09	n.s.	n.s.
Vorschulalter						
Gewicht (kg)	18,7	-0,81	20,2	-0,10	n.s.	n.s.
Körperlänge (cm)	113,3	-0,44	114,8	-0,09	n.s.	n.s.
BMI kg/m ²	14,28	-1,19	15,24	-0,39	n.s.	p = 0,04
Kopfumfang (cm)	49,7	-1,45	50,9	-0,53	p = 0,036	p = 0,03

Aus der Definition der beiden Gruppen geht hervor, dass die Kinder der Gruppe GG < 1000g bei Geburt leichter sind; sie sind auch kleiner und haben kleinere Kopfumfänge. Diese Unterschiede sind in allen drei Kategorien signifikant. Es fällt besonders auf, dass die Z-Scores für Gewicht und Körperlänge in dieser Gruppe mehr als eine Standardabweichung von der Referenzpopulation abweichen und damit signifikant niedriger gegenüber den entsprechenden Z-Scores der Gruppe GG 1000-1500g sind. Die Z-Scores der Kopfumfänge bei Geburt sind dagegen in der Gruppe GG < 1000g kaum niedriger als die der bei Geburt schwereren Kinder.

Die in den negativen Bereich abweichenden Z-Scores der Kinder bei Entlassung wurden schon in 3.2.1 beschrieben. Sowohl die absoluten Zahlen als auch die Z-Scores bei Entlassung der beiden in diesem Kapitel untersuchten Gruppen sind beinahe identisch. Das lässt erkennen, dass vor allem die Gruppe GG 1000-1500g einen Abfall der Z-Scores von der Geburt bis zur Entlassung hinnehmen musste. Dabei haben die Kinder beider Gruppen von allen absoluten Parametern am wenigsten an Körperlänge gewonnen.

Bis zum Vorschulalter haben viele Frühgeborene jedoch deutlich an Länge, Gewicht und Kopfumfang aufgeholt. Die Gruppe GG < 1000g hat im Mittel ein etwas geringeres Gewicht und eine etwas geringere Körperlänge als die bei Geburt schwereren Frühgeborenen. Einen deutlichen Unterschied im Vorschulalter findet man für BMI und Kopfumfang. Der Z-Score des BMI der Gruppe GG < 1000g ist um 0,8 Standardabweichungen kleiner als der der Vergleichsgruppe. Der Kopfumfang weicht in der Gruppe GG < 1000g mit einem Z-Score von -1,45 deutlich von der Referenzpopulation und schließlich auch von der Gruppe GG 1000-1500g ab.

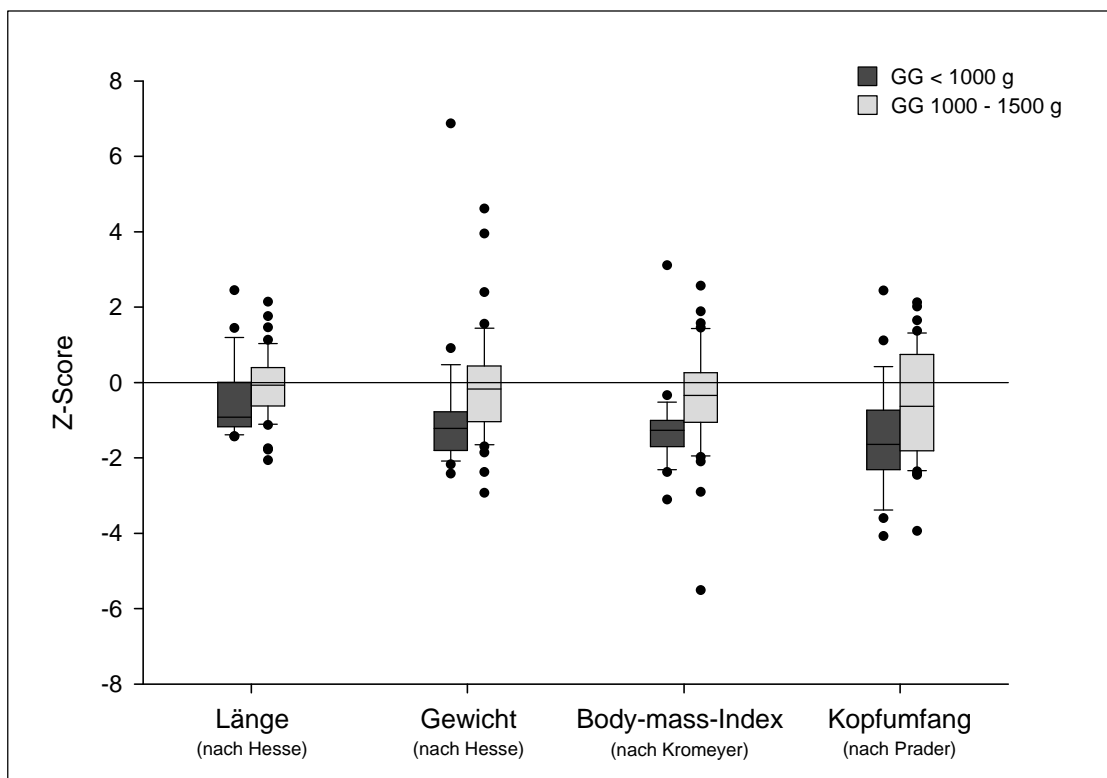


Abbildung 3.9: Z-Scores der Kategorien Länge, Gewicht, Body-mass-Index und Kopfumfang der Kinder mit Geburtsgewicht < 1000g bzw. 1000-1500g im Vorschulalter

Die graphische Darstellung dieser Auswertung (Abbildung 3.9) macht jedoch auch deutlich, dass die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000g im Vorschulalter

leichter als ihre Vergleichsgruppe sind. Die große Streuung der Daten bewirkt, dass dieser Unterschied im statistischen Test kein signifikantes Ergebnis liefert. In jeder Kategorie der erfassten Daten liegen mindestens 50 % der Frühgeborenen der Gruppe GG < 1000g unterhalb vom Mittelwert der Referenzpopulation.

3.2.4 Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung und dem Wachstumsverlauf

Zur Prüfung, ob zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung und dem weiteren Wachstumsverlauf ein Zusammenhang besteht, habe ich die Frühgeborenengruppe in eine Gruppe mit 10 SGA Kindern und in eine Gruppe mit 48 AGA Kindern unterteilt. Die SGA-Gruppe besteht aus 5 Jungen und 5 Mädchen, die AGA-Gruppe aus 20 Jungen und 28 Mädchen. Informationen über die Reife bei Geburt, das Alter bei Entlassung und Nachuntersuchung der beiden Gruppen liefert Tabelle 3.16.

Tabelle 3.16: Alter bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter der SGA- bzw. AGA-Frühgeborenen

Variable	SGA			AGA		
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.
Gestationsalter (Wochen + Tage)	31	27 + 6	34 + 3	28 + 1	24 + 2	32
korrigiertes Gestations- alter bei Entlassung* (Wochen + Tage)	41 + 2	38 + 3	48	39	32 + 1	46 + 6
korrigiertes Alter bei Nachuntersuchung (Monate)	69	60	83	71	57	87

* Drei Patienten wurden frühzeitig aus der Universitäts-Kinderklinik entlassen und zur weiteren Versorgung in eine andere Klinik verlegt.

Der Median für das Gestationsalter bei Geburt der SGA-Kinder liegt 3 Wochen über dem der AGA-Kinder. Dieses Ergebnis wurde erwartet, da nur das Geburtsgewicht von $\leq 1500\text{g}$, nicht jedoch das Gestationsalter der Kinder bei Geburt zur Aufnahme in diese Studie führte. Auch bei Entlassung lag der korrigierte Altersmedian der SGA-Kinder über dem der AGA-Kinder. Bei der Nachuntersuchung war die Gruppe der SGA-Kinder im Median 5 Jahre und 9 Monate, die Gruppe der AGA-Kinder 5 Jahre und 11 Monate alt.

Einen Überblick über die Entwicklung von Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt, Entlassung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der SGA- bzw. AGA-Kinder gibt Tabelle 3.17.

Tabelle 3.17: Entwicklung der auxologischen Daten für Frühgeborene, die bei Geburt „small for gestational age“ (SGA) bzw. „appropriate for gestational age“ (AGA) waren

Variable	SGA		AGA		Stat. Signifikanz	
	absolut	Z-Score	absolut	Z-Score	absolut	Z-Score
Geburt						
Gewicht (g)	1000,3	-2,09	1146,1	-0,26	n.s.	p < 0,001
Körperlänge (cm)	34,9	-1,97	37,3	-0,26	n.s.	p < 0,001
Kopfumfang (cm)	26,8	-1,54	26,6	-0,08	n.s.	p < 0,001
Entlassung						
Gewicht (g)	2307	-2,2	2333	-1,9	n.s.	n.s.
Körperlänge (cm)	43,8	-2,97	44,2	-2,44	n.s.	n.s.
Kopfumfang (cm)	33,4	-1,11	32,7	-1,06	n.s.	n.s.
Vorschulalter						
Gewicht (kg)	19,1	-0,41	19,9	-0,32	n.s.	n.s.
Körperlänge (cm)	114,4	-0,03	114,3	-0,24	n.s.	n.s.
BMI (kg/m ²)	14,46	-0,84	15,02	-0,61	n.s.	n.s.
Kopfumfang (cm)	50,4	-1,00	50,5	-0,79	n.s.	n.s.

Definitionsgemäß liegt das Geburtsgewicht der SGA-Kinder unterhalb der 10. Perzentile, bei den untersuchten Kindern lag der Median des Geburtsgewichtes auf der 3. Perzentile. Das entspricht in etwa dem angegebenen mittleren Z-Score für das Gewicht bei Geburt von -2,09. Die Unterschiede der Mittelwerte für Gewicht, Länge und Kopfumfang zwischen den SGA- und AGA-Frühgeborenen werden vom Gewicht über die Länge bis hin zum Kopfumfang entsprechend einer extrinsisch verursachten intrauterinen Wachstumsverzögerung immer geringer. Auch die Schwere der Abweichung vom Mittelwert der Referenzpopulation wird in gleicher Reihenfolge weniger. Die Z-Scores der Größen: Gewicht, Länge und Kopfumfang der SGA- bzw. AGA-Gruppe unterscheiden sich zum Zeitpunkt der Geburt signifikant voneinander.

Bei Entlassung, dem Zeitpunkt zu dem beide Gruppen am deutlichsten von der Referenzpopulation abweichen, unterscheiden sich die SGA- und die AGA-Frühgeborenen hinsichtlich der erhobenen Parameter kaum mehr voneinander. Auch im Vorschulalter

kann für die Mittelwerte von Länge, Gewicht, BMI und Kopfumfang der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es zeigt sich jedoch die Tendenz, dass die SGA-Frühgeborenen im Vorschulalter leichter sind, einen niedrigeren BMI und vor allem kleinere Köpfe haben als die AGA-Frühgeborenen.

Die Abbildung 3.10 veranschaulicht diese Ergebnisse.

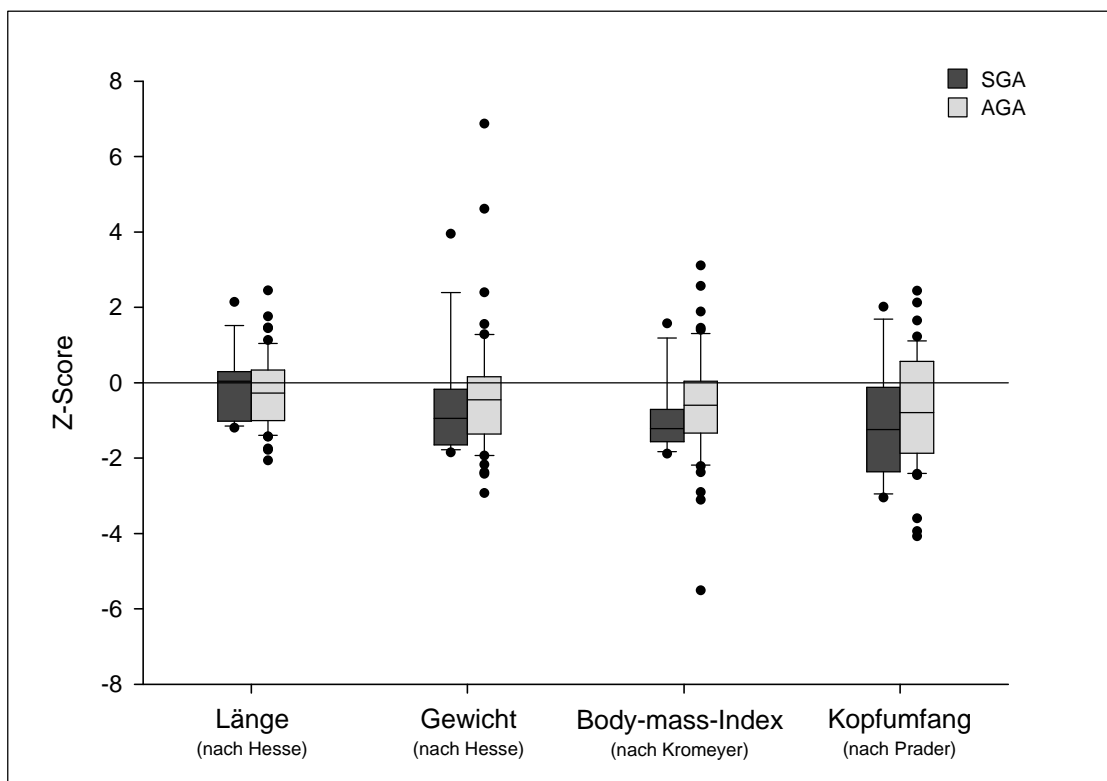


Abbildung 3.10: Z-Scores getrennt nach SGA- und AGA-Frühgeborenen

3.2.5 Zusammenhang zwischen postnataler kalorischer Versorgung und dem Wachstumsverlauf

Der Hauptteil der Energiezufuhr von sehr kleinen Frühgeborenen erfolgt in den ersten zwei Lebenswochen zumeist parenteral und wird mit zunehmendem Lebensalter nach den Möglichkeiten des jeweiligen Kindes auf eine orale Ernährung umgestellt.

Der Verlauf der Energiezufuhr pro Tag in den ersten 12 Lebenswochen ist Abbildung 3.11 zu entnehmen. Es gingen jeweils nur die Kinder in die Berechnungen ein, bei denen zu den entsprechenden Messzeitpunkten eine vollständige klinische Dokumentation über die orale und parenterale Ernährung vorlag.

Während nahezu alle untersuchten Frühgeborenen in den ersten 4 Lebenswochen in unserer Klinik betreut wurden, waren es im Alter von 12 Wochen nur noch etwas mehr als ein Drittel. Der Energiequotient stieg in den ersten drei Lebenswochen noch an, und erreicht ab der 3. Woche ein Niveau von ca. 115 kcal/kg/d.

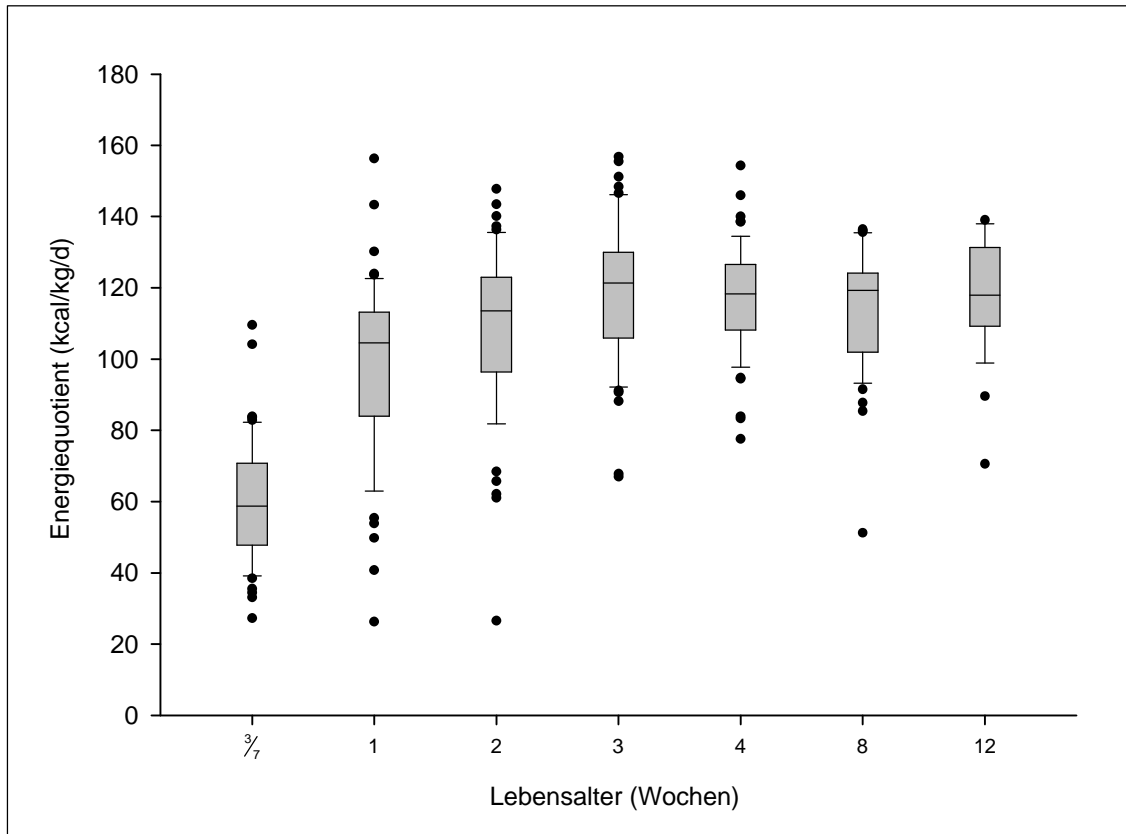


Abbildung 3.11: Entwicklung der zugeführten Energie/kg Körpergewicht/Tag der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≈ 1500 g während der ersten 12 Lebenswochen

Zur Prüfung, ob die unterschiedliche Energiezufuhr einen Einfluss auf die körperliche Entwicklung der Frühgeborenen hat, wurde der durchschnittliche Energiequotient bis zum Alter von 2 Lebenswochen auf einen Zusammenhang mit den Z-Scores bei Entlassung und im Vorschulalter hin untersucht. In den ersten 2 Lebenswochen sind die Unterschiede in der zugeführten Energie am größten, die Energiezufuhr der älteren Kinder unterscheidet sich pro Kilogramm Körpergewicht kaum. Entsprechend der Energiezufuhr in den ersten zwei Lebenswochen wurden drei Gruppen gebildet: < 70 kcal/kg/d, $70-99$ kcal/kg/d, ≥ 100 kcal/kg/d. Tabelle 3.18 enthält die Mittelwerte der auxologischen Daten bei Geburt, der Entlassung und im Vorschulalter in Abhängigkeit von der zugeführten Energie in den ersten zwei Lebenswochen.

Tabelle 3.18: Körperliche Entwicklung in Abhängigkeit vom Energiequotienten (EQ) der ersten 2 Lebenswochen

	EQ < 70 ⁵		EQ 70-99 ⁵		EQ ≥ 100 ⁵		Signifikanz < 70 vs. 70-99 ⁵		Signifikanz < 70 vs. ≥ 100 ⁵	
	real	Z-Score	real	Z-Score	real	Z-Score	real	Z-Score	real	Z-Score
Geburt										
Gewicht ¹	830	-0,7	1122	-0,6	1229	-0,7	p<0,0125	n.s.	p<0,0125	n.s.
Länge ²	34,3	-0,4	36,8	-0,5	38,3	-0,6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kopfum-fang ³	25,5	-0,3	26,6	-0,3	27,3	-0,5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Entlassung										
Gewicht ¹	2585	-0,9	2280	-2,0	2304	-2,2	n.s.	p=0,029	p=0,021	p=0,021
Länge ²	43	-1,3	43,9	-2,7	45	-2,6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kopfum-fang ³	33	-0,6	32,7	-1,1	33	-1,2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vorschulalter										
Gewicht ¹	18,3	-1,3	20,3	-0,1	19,3	-0,4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Länge ²	113,9	-1,0	114,9	-0,1	113	-0,3	n.s.	p=0,043	n.s.	n.s.
BMI ⁴	14,08	-1,0	15,12	-0,6	15,02	-0,5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kopfum-fang ³	50	-1,6	50,6	-0,8	50,5	-0,7	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

¹Gewicht bei Geburt und Entlassung in g, im Vorschulalter in kg

²Länge in cm

³Kopfumfang in cm

⁴Body-mass-Index in kg/m²

⁵Energiequotient in kcal/kg Körpergewicht/d

Besonders klein bzw. leicht waren diejenigen Kinder, denen in den ersten zwei Wochen nur wenig Energie pro Kilogramm Körpergewicht zugeführt werden konnte. Das absolute Körpergewicht bei Geburt der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d unterscheidet sich signifikant von jeweils der Gruppe EQ 70-99 kcal/kg/d und EQ ≥ 100 kcal/kg/d. Die Gruppe der Kinder mit EQ 70-99 kcal/kg/d war jedoch nicht signifikant leichter bei Geburt als die Gruppe EQ ≥ 100 kcal/kg/d. Weder die Z-Scores der Geburtsgewichte noch die Daten für Länge und Kopfumfang unterscheiden sich bei Geburt zwischen den drei Gruppen.

Bei Entlassung haben die Kinder der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d deutlich an Gewicht zugelegt und wiegen mehr als die Kinder aus den beiden anderen Gruppen. Die entsprechenden Z-Scores für das Gewicht bei Entlassung liegen in der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d deutlich näher am Mittelwert der Referenzgruppe als die Z-Scores der Gruppe

EQ 70-99 kcal/kg/d und der Gruppe EQ ≥ 100 kcal/kg/d. Bei der Körperlänge und dem Kopfumfang fällt auf, dass sich zwar die absoluten Längen und Kopfumfänge bei Entlassung kaum, aber die Z-Scores der Kinder deutlich unterscheiden. So haben die Kinder der Gruppe EQ ≥ 100 kcal/kg/d die negativsten Z-Scores für Kopfumfang und Länge und die Kinder der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d weichen am wenigsten vom Mittelwert der Referenzgruppe ab.

Im Vorschulalter weisen die Kinder der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d sowohl für Gewicht, Länge, BMI als auch für Kopfumfang Z-Scores unter der ersten Standardabweichung auf. Die beiden anderen Gruppen haben dagegen in allen Kategorien Z-Scores, die weniger als eine Standardabweichung von dem Mittelwert der Referenzgruppe abweichen. Den statistisch deutlichsten Unterschied der beschriebenen Merkmale gibt es für die Körperlänge zwischen der Gruppe EQ < 70 kcal/kg/d und der Gruppe EQ 70-99 kcal/kg/d. Die Kinder der am geringsten kalorisch versorgten Gruppe haben im Vorschulalter deutlich kleinere Längen-Z-Scores als die kalorisch besser versorgten Frühgeborenen.

Abbildung 3.12 veranschaulicht die Ergebnisse.

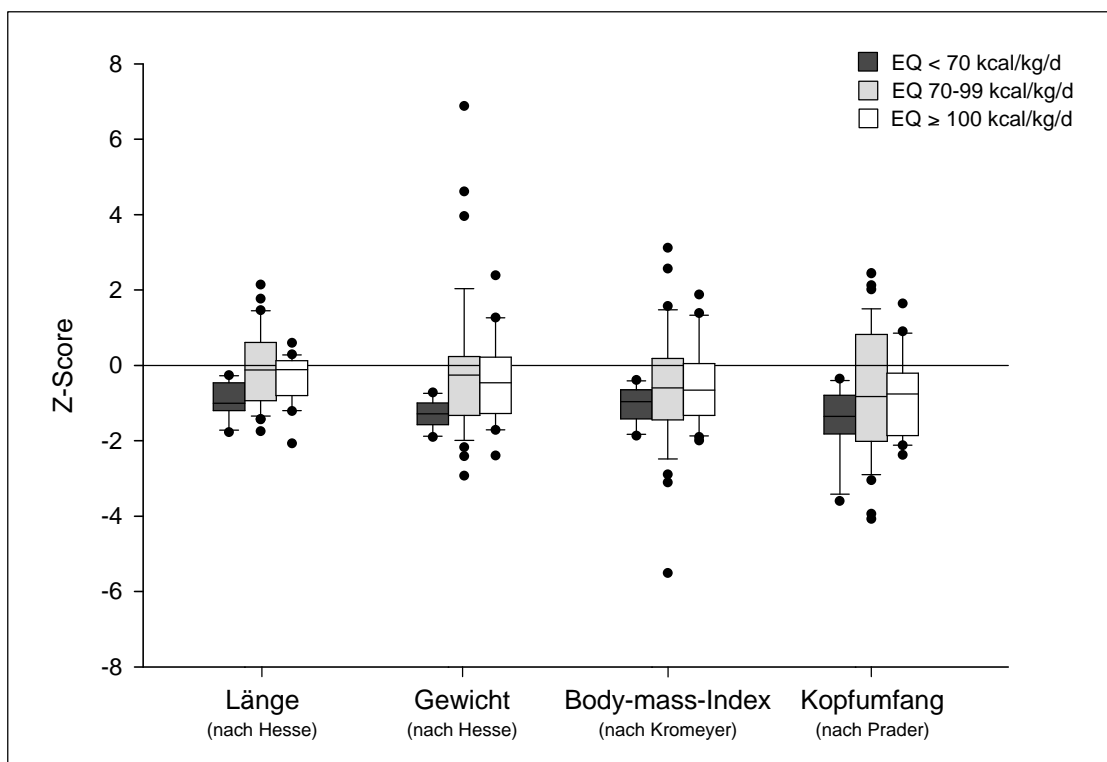


Abbildung 3.12: Z-Scores getrennt nach Gruppen unterschiedlicher kalorischer Versorgung in den ersten zwei Lebenswochen

3.2.6 Unterschiede zwischen dem Wachstum Frühgeborener im Vorschulalter und dem genetisch und deshalb zu erwartenden Wachstumsverlauf

Zur Prüfung, ob es einen Unterschied in der bis zum Vorschulalter erreichten Länge und der genetisch zu erwartenden Länge in diesem Alter zwischen Frühgeborenen unterschiedlichen Geburtsgewichts gibt, wurde noch einmal die Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht von $1000\text{-}1500\text{g}$ gegenübergestellt. Eine Übersicht über die Abweichungen von der Elternzielgröße gibt Tabelle 3.19.

Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $1000\text{-}1500\text{g}$ haben im Vorschulalter häufiger die genetisch errechnete Zielgröße mit Abweichung von $\pm 0,5$ Standardabweichungen erreicht als Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ ($38,5\%$ vs. $21,1\%$). Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $< 1000\text{g}$ sind signifikant häufiger mehr als $0,5$ Standardabweichungen kleiner als die anhand der Elternzielgröße für sie berechnete Körperlänge im Vorschulalter gegenüber den bei Geburt schwereren Frühgeborenen.

Tabelle 3.19: Abweichung vom Z-Score der Elternzielgröße von Frühgeborenen $< 1000\text{g}$ bzw. $1000\text{-}1500\text{g}$

Abweichung vom Z-Score der Elternzielgröße	GG $< 1000\text{g}$ n (%)	GG $1000\text{-}1500\text{g}$ n (%)
Erwarteter Z-Score ($\pm 0,5$ Standardabweichungen)	4 (21,1 %)	15 (38,5 %)
Kleiner (Z-Score $< -0,5$)	11 (57,9 %)*	6 (15,4 %)
Größer (Z-Score $> 0,5$)	4 (21,1 %)	18 (46,2 %)

* Die Merkmalsausprägung “kleiner (Z-Score $< -0,5$)” ist in der Gruppe GG $< 1000\text{g}$ signifikant erhöht.

18 Kinder mit einem Geburtsgewicht von $1000\text{-}1500\text{g}$ haben im Vorschulalter mehr als $0,5$ Standardabweichungen größere Z-Scores als genetisch zu erwarten. Dies sind deutlich mehr Kinder als in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $< 1000\text{g}$ ($46,2\%$ vs. $21,1\%$).

Abbildung 3.13 veranschaulicht und ergänzt diese Ergebnisse.

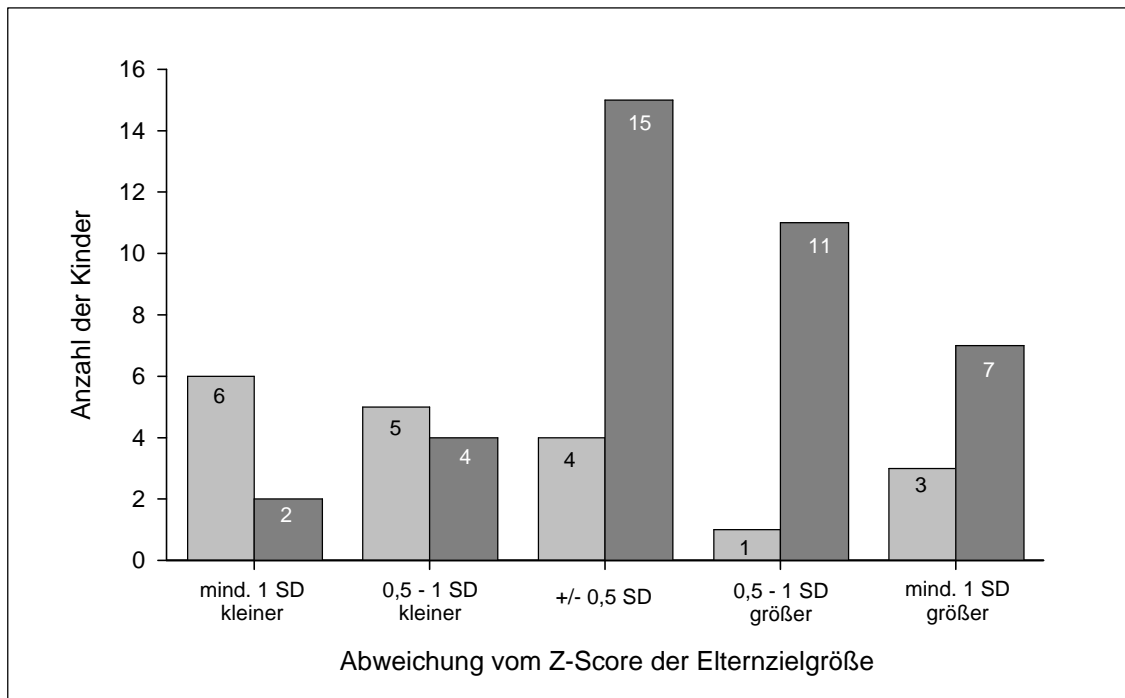


Abbildung 3.13: Abweichung von der mit der Elternzielgröße berechneten genetisch zu erwartenden Länge im Vorschulalter von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000g (helle Säulen) bzw. 1000-1500g (dunkle Säulen)

Es fällt auf, dass ca. ein Drittel der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000g im Vorschulalter mindestens eine Standardabweichung kleinere Z-Scores für Körperlänge als die für sie berechneten Z-Scores der Elternzielgröße haben. 30 (76,9 %) Kinder der Gruppe GG 1000-1500g und 10 (52,6 %) Kinder der Gruppe GG < 1000g weichen mit ihren Z-Scores weniger als +/- eine Standardabweichung vom genetisch determinierten und erwarteten Wert ab. Die bei Geburt schwereren Frühgeborenen haben im Vorschulalter die genetisch zu erwartende Länge erreicht oder sind sogar über diese hinausgewachsen. Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000g haben also im Vorschulalter noch ein deutliches Wachstumsdefizit gegenüber der zu erwartenden Länge nach Berechnung der Z-Scores der Elternzielgröße.

3.3 Wachstumsfaktoren und Knochenalter bei Frühgeborenen im Vorschulalter

Bei der Auswertung der Wachstumsfaktoren IGF1, IGF-BP3 und Leptin sowie anderer Blutbestandteile wie TSH, T4 und T3, CRP, GOT, GPT, Kreatinin, AP und Ferritin konnten keine Auffälligkeiten oder Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen bzw. zwischen VLBW- und ELBW-Frühgeborenen festgestellt werden.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die gesamte Gruppe der Frühgeborenen sind: IGF1 115.5 ng/ml (SD: 7.17 ng/ml), für IGF-BP3 2.7 mg/l (SD: 0.16 mg/l) und für Leptin 4.7 ng/ml (SD: 2.06 ng/ml). Tabelle 3.20 stellt die gemessenen Werte bei der Nachuntersuchung dar.

Tabelle 3.20: Wachstumsfaktoren und Knochenalter bei Jungen und Mädchen bzw. bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht < 1000g oder 1000-1500g

	Mädchen	Jungen	GG < 1000g	GG 1000-1500g
Variable	n = 29	n = 23	n = 16	n = 36
IGF (ng/ml)	113,9	117,6	100,81	122,1
IGF-BP3 (mg/l)	2,5	2,9	2,3	2,8
Leptin (ng/ml)	6,1	2,9	2,1	5,9
Knochenalter	6 Jahre	5 Jahre 6 Mon.	5 Jahre 8 Mon.	6 Jahre

Auch das Knochenalter der Frühgeborenen entspricht in den meisten Fällen dem chronologischen Alter. Der mediane Monat für das Knochenalter der Frühgeborenengruppe ist 72 (6 Jahre). Die Frühgeborenen sind zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Median 73 Monate alt, das korrigierte Alter ist 71 Monate und zwei Wochen.

Die Frühgeborenen haben also bei diesem Screening keine auffälligen Wachstumshormonimbalancen. Ebenso scheinen keine Knochenstoffwechsel- bzw. Mineralisierungsstörungen vorzuliegen.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Frühgeborenen-Nachuntersuchung diskutiert und im Zusammenhang mit der vorliegenden Fachliteratur betrachtet. Außerdem sollen Stärken und Schwächen des Studienaufbaus kritisch erörtert und daraus Schlussfolgerungen für künftige Studienplanungen gezogen werden.

4.1 Patienten und Methoden

4.1.1 Vergleich von Studien allgemein

Bei der Interpretation der vorliegenden Studie muss die Heterogenität der Frühgeborenen der untersuchten Gruppe untereinander sowie gegenüber den anderen Studien zugrunde liegenden Gruppenstrukturen berücksichtigt werden. Denn obwohl eine vergleichbare Patientengruppe angestrebt wird, unterscheiden sich die Patienten doch in einer Vielzahl unterschiedlicher Ausgangssituationen (z.B. diverse Schwangerschaftserkrankungen oder intrauterine Wachstumsretardierung) sowie individueller perinataler Verläufe (z.B. Sepsis, Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, Hirnblutungen usw.). Letztere ziehen unterschiedliche Therapieformen nach sich (z.B. Katecholamingabe, Surfactanttherapie, Dexamethasontherapie). Ein Vergleich mit Frühgeborenen-nachuntersuchungen anderer Studiengruppen fällt daher nicht ganz leicht.

Ein weiteres Problem von Nachuntersuchungen stellt die oft nur geringe Stichprobengröße dar. Aufgrund des geringen Anteils an den einzelnen Untergruppen der untersuchten Frühgeborenenpopulation (z.B. SGA, $< 1000\text{g}$, Geschlecht) ist es besonders bei unizentrischen Nachuntersuchungen, zu denen auch die hier vorgelegte Studie zählt, schwierig, eine ausreichend große Untersuchungsstichprobe zusammenzustellen, welche die zur Aufdeckung von schwächeren Gruppenunterschieden notwendige statistische Power hat und den bei geringer Stichprobengröße auftretenden Fehler 2. Ordnung reduziert. Bei kleinen sowie bei Mehrfachuntersuchungen einer Stichprobe sollte, wie auch in dieser Studie, die Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit, unterhalb derer man die Nullhypothese verwirft, niedriger gewählt werden (Bonferroni-Korrektur). Diese ist konservativ, d.h. in der Regel zu streng. Es wird dabei in Kauf genommen, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Ordnung, nämlich dass die Nullhypothese beibehalten wird, obwohl sie falsch ist, größer wird.

Ein anderes Problem besteht darin, dass verwendete Definitionen bestimmter Erkrankungen und Komplikationen z.T. nicht eindeutig veröffentlicht werden. So gibt es z.B. zwei verschiedenen Definitionen der bronchopulmonalen Dysplasie (Bancalari et al. 1979; Avery et al. 1987). Die Erwähnung von kurzfristigen Therapieformen wird ebenfalls unterschiedlich gehandhabt. So erklärt sich möglicherweise der vergleichsweise häufige Einsatz von CPAP in unserer Studie dadurch, dass auch eine CPAP-Therapie von weniger als 24 Stunden gezählt wird.

Die Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander wird weiterhin durch den Einsatz unterschiedlicher Wachstumskurven erschwert. Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten der Perinatalzeit retrospektiv in aktuelle Perzentilenkurven (Voigt et al, 1996) eingetragen. Die verwendeten Perzentilen erscheinen als besonders geeignet, da sie einer umfassenden gesamtdeutschen Auswertung unter Beteiligung von 14 Bundesländern zugrunde liegen und die zurzeit am häufigsten im klinischen Alltag verwendeten Perzentilen sind.

Für die Körperlänge und das Körpergewicht im Vorschulalter verwendeten wir die Daten der Studie aus Jena: bis zum Alter von 6,5 Lebensjahren wurden die Daten in einer Längsschnittstudie erhoben, ältere Kinder wurden in einer Querschnittsstudie erfasst (nach Hesse, Jaeger, Vogel und Mitarbeiter, 1997). In dieser Studie wurde der Kopfumfang jedoch nicht erhoben, so dass wir als Daten für den Kopfumfang die in Deutschland immer noch weit verbreiteten Perzentilenkurven von Prader und Budliger aus dem Jahr 1977 verwendeten. Aktuellere Untersuchungen, z.B. Daten aus „The Dutch Growth Foundation 2001“, weisen darauf hin, dass sich die Kopfumfänge europäischer Kinder von allen Parametern in den letzten 20 Jahren am wenigsten verändert haben. Bei ebenso annähernd gleicher Körperlänge sind Körpergewicht und BMI (einem unerwünschten Trend folgend) bei den neuesten Untersuchungen (Kromeyer et al 2001) gegenüber früheren Studien (Hesse et al 1999) deutlich angestiegen. Für die Einordnung des BMI unserer Kinder in Referenzdaten verwendeten wir die aktuellen Perzentilen von Kromeyer-Hauschild aus 2001. Diese Daten stammen wie die Daten für Körperlänge und Körpergewicht aus der Arbeitsgruppe für Anthropologie in Jena.

4.1.2 Vergleich der Ausgangssituation der Patienten dieser Studie mit denen anderer Studien

Eine im Aufbau unserer Nachuntersuchung ähnliche Studie mit Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g (geboren 01/77-12/79) unter der Leitung von M. Hack hatte 20 % SGA-Kinder (im Vergleich unsere Daten: 17 %), 75 % der Kinder hatten ein Atemnotsyndrom (unsere Daten: 74,1 %) und 46 % wurden beatmet oder die Atmung wurde durch CPAP unterstützt (unsere Daten: 77,6 %) (Hack et al. 1993).

Aus den Daten von Kitchen et al. geht hervor, dass 52,6 % der Frühgeborenen < 1500g (geboren 01/77-03/82) mit antenatalen Steroiden behandelt wurden (unsere Daten: 51,7 %), bei 21,4 % intrazerebrale Blutungen auftraten (unsere Daten: 27,6 %) und dass sich bei 21,6 % der Kinder eine Retinopathie entwickelte (unsere Daten: 29,3 %) (Kitchen et al. 1992). Bei Studien, die nach der Entlassung der Frühgeborenen eine Nachuntersuchung durchgeführt haben, beziehen sich die Komplikationen auf die an der Nachuntersuchung teilnehmenden Kinder und nicht auf die Zahl der geborenen oder lebend entlassenen Kinder. Entsprechende Studien, die Erkrankungen und erforderliche Therapien aller geborenen Kinder auswerten, liefern z.T. einen höheren Prozentsatz für Komplikationen.

Die erfassten perinatalen Daten unserer Gruppe lassen sich größtenteils in den Rahmen der perinatalen Erkrankungen Frühgeborener, wie sie in verschiedenen Studien dokumentiert wurden, einordnen und unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von einer durchschnittlichen Frühgeborenenpopulation aus den 90ern.

Die Erkrankungen und eingesetzten Therapieformen unserer nachuntersuchten Frühgeborenen unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant von den Komplikationen der gesamten Gruppe der lebend entlassenen Frühgeborenen aus der Kinderklinik Marburg aus den Jahren 1993 und 1995.

4.1.3 Vergleich der Methoden dieser Studie mit denen anderer Studien

Die Verwendung des Körpergewichts als Kriterium zur Einteilung Frühgeborener in z.B. VLBW oder ELBW hat den Vorteil der exakten Messbarkeit und größeren Validität, während die exakte Feststellung des Gestationsalters auch bei Verwendung von Ultraschallmethoden eine höhere Fehlerquote aufweist. Trotzdem propagieren einige Autoren, dass bei Untersuchungen des fetalen Wachstums das Gestationsalter im Vergleich zum Körpergewicht bei Geburt der weniger störanfällige Parameter sei (Arnold et al.

1991). Wir haben uns dennoch, um der Vergleichbarkeit mit den meisten Studien willen, für eine Stratifizierung der Frühgeborenen nach ihrem Geburtsgewicht entschieden. Bei dieser Selektion könnten in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht knapp $< 1500\text{g}$ aufgrund einer intrauterinen Wachstumsverzögerung deutlich reifere Kinder sein. Dies hat möglicherweise einen Einfluss auf die Bewertung der weiteren körperlichen Entwicklung der „schwereren Frühgeborenen“.

Ein weiteres Problem stellen die Kinder mit einem Geburtsgewicht von exakt 1000g bzw. 1500g dar, da sie international nicht eindeutig klassifiziert sind. Nach der von der WHO herausgegebenen Definition sind nur Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ ELBW und nur Kinder $< 1500\text{g}$ VLBW. In vielen internationalen Untersuchungen wurden, wie auch in der vorliegenden Arbeit, die Kinder mit einem Geburtsgewicht von exakt 1500g als VLBW klassifiziert.

Die Alterskorrekturen des chronologischen Alters um die Zeit des Zufrühgeborens werden in den verschiedenen Studien bis ins Schulalter hinein unterschiedlich konsequent durchgeführt. Wir haben uns dazu entschlossen, zu allen Messzeitpunkten eine Alterskorrektur vorzunehmen, obwohl sich das Wachstum von Frühgeborenen mit und ohne Alterskorrektur im Vorschulalter nicht mehr signifikant voneinander unterscheiden (Brandt und Sticker 1991). Es liegen aber bisher keine eindeutigen Daten vor, bis zu welchem chronologischen Alter bei Frühgeborenen sinnvollerweise die Zeit des Zufrühgeborens berücksichtigt werden soll. In den Untersuchungen von Elliman et al. wird zudem die Wichtigkeit von Alterskorrekturen für Frühgeborene bei Untersuchungen der Länge bis ins Schulalter hinein betont (Elliman et al. 1992b). Außerdem ist es üblich die Frühgeburtlichkeit z.B. bei Einschulungsterminen bzw. Rückstellungen in eine Vorklasse zu berücksichtigen.

Während die Berechnungen von BMI und Energiequotient klar definiert sind, wurde gerade in den letzten Jahren die Berechnung der Elternzielgröße verschiedentlich diskutiert und neu definiert (siehe Abschnitt 4.8).

4.1.4 Vorteile der vorliegenden Studie

Die Erhebung der Daten während der Nachuntersuchung durch eine gleich bleibende Untersucherin sowohl in der Frühgeborenen- als auch in der Kontrollgruppe ermöglicht eine hohe Vergleichbarkeit der beiden untersuchten Gruppen. Allerdings könnten sys-

tematische Messfehler - insbesondere bei den Kopfumfangmessungen - aufgetreten sein, die dann allerdings sowohl in der Frühgeborenen als auch Kontrollgruppe die Ergebnisse in die gleiche Richtung ändern würden.

Das Mitführen einer Kontrollgruppe ist für die Bewertung einer Entwicklungsstudie unerlässlich, um Abweichungen der zu untersuchenden Patientenpopulation von den Daten der Referenzpopulation deuten und einordnen zu können. In unserer Studie wurde der Effekt bei der Interpretation der auffallend kleinen Kopfumfänge bei den Frühgeborenen aber auch bei den Kontrollkindern sowie in den unterschiedlichen BMI's deutlich.

Die hohe Teilnehmerquote der noch lebenden ehemaligen Frühgeborenen (60 von 81, also 74,1 %) bzw. der angeschriebenen Frühgeborenen (60 von 72, also 84,5 %) ermöglicht eine verlässliche Aussage über die gesamte Gruppe der Frühgeborenen, die in den Jahren 1993 und 1994 in Marburg behandelt wurden.

4.1.5 Nachteile der vorliegenden Studie

An der Studie haben auch Kinder nicht-deutscher Abstammung teilgenommen, die mit den gleichen Referenzdaten der auxologischen Messungen verglichen wurden, wie die Kinder deutscher Abstammung. Dabei haben z.B. türkische Kinder andere Wachstumsmuster. Kinder, die in ihrer ethnischen Gruppe normale Körperlängen haben, könnten im Vergleich mit deutschen Kindern zu klein oder zu leicht sein oder zu kleine Kopfumfänge aufweisen (und umgekehrt). Weitere Studien sollten diesen Aspekt mit in die Studienplanung aufnehmen, da ethnische Unterschiede zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnten.

Die zum Teil retrospektive Datenerhebung dieser Studie schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Die perinatalen Daten wurden den archivierten Akten der Kinderklinik entnommen. Die Dokumentation der therapeutischen Versorgung, des klinischen Befindens der Kinder und der diagnostischen Methoden und Ergebnisse war allerdings sehr sorgfältig auf einem standardisierten Intensivbogen durchgeführt worden. Es war daher durchaus möglich, sehr präzise die Dauer der Beatmung, CPAP-Therapie, Phototherapie, Antibiotikatherapie usw. zu recherchieren. Es sind dabei jedoch auch Fehlerquellen denkbar, die bei einer prospektiven Studie vermeidbar wären, wie z. B. die tägliche Energiezufuhr: sollte im Laufe des Tages, für den eine bestimmte Energiezufuhr berech-

net wurde, der parenterale Zugang für eine Weile nicht möglich gewesen sein oder das Kind mehrfach erbrochen haben, so sind diese Begebenheiten in einem prospektiven Studienprotokoll sicherlich noch genauer dokumentierbar. Dieses Verfahren erfordert aber einen großen organisatorischen Aufwand, der bei speziellen Fragestellungen (z.B. der Beurteilung des Zusammenhangs der kalorischen Versorgung und der Entwicklung Frühgeborener) durchaus lohnenswert wäre. Da es sich bei der Nachuntersuchung von Frühgeborenen, die an der Universitätskinderklinik Marburg postnatal versorgt wurden, aber um eine erste Studie dieser Art handelt, mit dem Ziel eine Übersicht über die Entwicklung von „unseren“ Frühgeborenen zu erstellen, wird die retrospektive Datenerhebung zur Entwicklung des Patientenprofils von uns akzeptiert.

4.2 Zusammenhang zwischen den auxologischen Daten: Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter

In der vorgelegten Studie waren die untersuchten Frühgeborenen schon bei Geburt etwas kleiner und leichter als die Frühgeborenen der Referenzgruppe. Die Kopfumfänge der untersuchten Frühgeborenen wichen am wenigsten vom Mittelwert der Referenzgruppe ab. Das ist ein typischer Effekt der asymmetrischen fetalen Wachstumsretardierung. Bei den sog. extrinsischen Ursachen der intrauterinen Wachstumsretardierung (ursächlich z.B. Nährstoffangebot) nehmen zunächst das Gewicht, dann die Länge und zuletzt der Kopfumfang ab. Diesen Effekt nennt man auch „brain spanning“.

Wie zu erwarten nahmen die Frühgeborenen in der postnatalen Periode an Gewicht ab und wurden dadurch in ihrer weiteren Gewichtszunahme gegenüber den intrauterin versorgten Kindern benachteiligt. Ein Abfall der Perzentilen bzw. Z-Scores von Körperlänge, Körpergewicht sowie Kopfumfang bis zur Entlassung bzw. bis zum Alter von 40 Gestationswochen wurde auch in anderen Studien beobachtet (Astbury et al. 1986; Gill et al. 1986; Hack et al. 1996; Gibson et al. 2000). Dies bildet die Ursache für das immer wieder beschriebene Wachstumsdefizit von Frühgeborenen gegenüber reifgeborenen Kindern. Eine Übersicht über wichtige publizierte Untersuchungsergebnisse bezogen auf das Wachstum von Frühgeborenen gibt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1 Übersicht der publizierten Literaturdaten zu Wachstumsverläufen bei Frühgeborenen

Autoren	n	Alter bei Nachuntersuchung (Jahre/Monate)	Ergebnisse jeweils im Vergleich zu Reifgeborenen
Geburtsgewicht < 2500g			
(Casey et al. 1990)	608	1	Wachstum Frühgeborener geringer, kein Aufholwachstum innerhalb des 1. Lj.
Geburtsgewicht £ 1500g			
(Hack et al. 1996)	249	0/1, 0/8, 1/8, 8	Aufholwachstum bis zum 8. Lj., mit 8 Jahren sind 8 % unter der 3. Perzentile mit Länge und Gewicht, SGA-Kinder zeigen weniger Aufholwachstum
(Qvigstad et al. 1993)	565	0/3, 0/6, 1, 2, 5	19 % unter der 10. Perzentile für Länge im Alter von 5 Jahren, Aufholwachstum nach dem 2. Lj.
(Ross et al. 1990)	79	1, 3-4, 7-8	Frühgeborene mit 1 Jahr noch kleiner und leichter als die Normalpopulation, mit 7-8 Jahren kein Unterschied in Länge, Gewicht und Kopfumfang
(Kitchen et al. 1992)	190	2, 5, 8	Kinder unter 1000g sind mit 8 Jahren kleiner als Kinder mit 1000-1499g, Gewicht ist gleich, beide Gruppen sind kleiner und leichter als Reifgeborene
(Hack et al. 2003)	195	8, 20	Mit 8 Jahren Jungen signifikant kleiner und leichter, hatten geringere BMI, bei Mädchen kein signifikanter Unterschied in Länge; bis Alter 20 in Länge, Gewicht und BMI Aufholwachstum, Jungen bleiben signifikant kleiner
Geburtsgewicht < 1250g			
(Sung et al. 1993)	81	1, 2, 3	Mit 3 Jahren haben SGA-Kinder ein geringeres Gewicht und eine geringere Körperlänge als die AGA-Vergleichsgruppe
Geburtsgewicht < 1000g			
(Hirata und Bosque 1998)	32	1, 2, 3, 5, 8, 10, 12-18	Bis zur Adoleszenz Aufholwachstum, mittleres Gewicht, mittlere Länge und mittleren Kopfumfang auf der 50. Perzentile im Jugendalter
(Saigal et al. 2001)	154	8, 12-16	Adoleszenz: Frühgeborene 5,8 cm kleiner und 5,9 kg leichter, Kopfumfang 1,8 cm kleiner, BMI 1,5 Einheiten kleiner als bei Reifgeborenen
(Peralta-Carcelen et al. 2000)	53	12-17	Frühgeborene im Schnitt 4,8 cm kleiner, 9,1 kg leichter als Reifgeborene, Kopfumfang der Untergruppe SGA-ELBW kleiner als nicht SGA-ELBW, Knochenalter fortgeschritten bei Frühgeborenen

Die nicht optimale postnatale Ernährung auf der einen Seite und verschiedene Erkrankungen und Komplikationen der Frühgeborenen auf der anderen Seite beeinflussen das Wachstum der Frühgeborenen auf unterschiedliche Weise. In verschiedenen Studien werden daher Konzepte zur verbesserten Therapie von Frühgeborenen entwickelt, um ein möglichst optimales Wachstum der betroffenen Kinder zu ermöglichen. Die Höhe des entstandenen Wachstumsdefizites beeinflusst die Möglichkeit, Reifgeborene im Laufe der Kindheit im Wachstum einzuholen und ein so genanntes „Aufholwachstum“ zu entwickeln. Der Term „Aufholwachstum“ beschreibt eine gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit nach einem zeitlich begrenzten Wachstumsstillstand (Prader et al. 1963). Anhand der Fähigkeit, tatsächlich Wachstum aufzuholen, wurde in der Vergangenheit versucht, Prognosen des weiteren Wachstums bis ins Schulalter mit Angabe von Daten aus der Kleinkindzeit abzugeben. So beobachteten E. Qvigstad et al., dass 32 % der SGA-Frühgeborenen, die im Alter von 3 Monaten mit ihrer Körperlänge noch unterhalb der 10. Perzentile waren, auch im Alter von 5 Jahren mit der Körperlänge noch nicht die 10. Perzentile erreicht hatten (Qvigstad et al. 1993).

Auch die australische Forschungsgruppe um Kitchen untersuchte die Wahrscheinlichkeit von aufholendem Wachstum von 135 Frühgeborenen < 1500g. Die Perzentilen für Gewicht, Länge und Kopfumfang wurden neben diesen Kindern auch für 42 Reifgeborene im Alter von zwei, fünf und acht Jahren bestimmt. Sowohl im Alter von zwei als auch von fünf und acht Jahren stellte man fest, dass die VLBW-Kinder wesentlich häufiger unter der 10. Perzentile einzuordnen waren als die Reifgeborenen (Länge der Frühgeborenen unter der 10. Perzentile a) im Alter von 2 Jahren: 34 %, b) im Alter von 5 Jahren: 59 %, c) im Alter von 8 Jahren: 41 %). Dabei hatten vor allem diejenigen Kinder eine schlechtere Prognose mit ihrer Länge, dem Gewicht und Kopfumfang die Gruppe der Reifgeborenen einzuholen, die im Alter von 2 Jahren mit diesen Werten noch unter der 10. Perzentile lagen (Kitchen et al. 1992).

Die durch den Studienaufbau bedingte geringe Anzahl der auxologischen Daten zwischen Entlassung und Nachuntersuchung lassen in der vorgestellten Arbeit keine exakten Aussagen über das Aufholwachstum zu. Es konnte lediglich demonstriert werden, dass auch die meisten unserer Patienten bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung das bei der Entlassung festgestellte Wachstumsdefizit aufgeholt hatten oder dass bis zur Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den medianen Perzenti-

lenrängen bei Geburt und im Vorschulalter mehr bestanden. Im Gegensatz zu Länge und Gewicht wurde dieses jedoch für den Kopfumfang in geringerer Ausprägung gezeigt. Ähnlich wie in unserer Studie beobachteten auch Hack et al. bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, dass eine höhere Prozentzahl der Kinder im Schulalter Kopfumfänge von mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Mittel hatten (24,8%) als dies bei ihrem Gewicht (16,5 %) oder ihrer Körperlänge (15 %) der Fall war (Hack et al. 1994).

4.3 Zusammenhang zwischen Geschlecht und körperlicher Entwicklung eines Frühgeborenen

Zusätzlich zu der klinischen Beobachtung, dass frühgeborene Jungen in der Neugeborenenperiode anfälliger für Krankheiten sind, gibt es Untersuchungen, die diese Beobachtung teilweise bestätigen können. So wurden z.B. höhere Mortalitätsraten bei männlichen Frühgeborenen beschrieben (Allen et al. 1993; Fanaroff et al. 1995; O'Shea et al. 1997; Lemons et al. 2001). Keine höheren Mortalitätsraten, aber ein tatsächlich erhöhtes Risiko für spätere Behinderungen bei frühgeborenen Jungen, wurden in einer Studie mit 1338 VLBW Kindern aufgezeigt (Verloove-Vanhorick et al. 1989). Auch (Brothwood et al. 1986) beschrieben bei Jungen im Alter von 2 Jahren doppelt so häufig schwere neurologische Auffälligkeiten wie bei Mädchen. Außerdem wurde bei Jungen am ersten Lebenstag ein signifikant niedrigerer Blutdruck als bei Mädchen gemessen (Emery et al. 1993).

In unserer Studie fanden wir relevant kleinere Z-Scores der Kopfumfänge im Vorschulalter für Jungen im Vergleich zu den Mädchen. Die Mädchen wichen mit einem Z-Score von -0,42 wenig, die Jungen mit einem Z-Score von -1,36 deutlich vom Mittelwert der Referenzpopulation ab. Außerdem waren die Jungen unserer Frühgeborenengruppe im Vergleich zu den Mädchen deutlich häufiger auffallend leicht als auffallend klein (BMI Z-Score: -0,78 vs. -0,55).

Im Vergleich mit der Referenzpopulation erreichten die Mädchen im Vorschulalter insgesamt normale Körperproportionen, während die Jungen in Bezug auf ihr Gewicht,

aber vor allem in Bezug auf das Wachstum der Kopfumfänge deutliche Defizite aufwiesen.

Unterschiede im Wachstum frühgeborener Jungen und Mädchen wurden in der bisherigen Literatur selten beschrieben. In einer Untersuchung der Wachstumsmuster bis zum Alter von 12 Monaten von Casey et al. konnte die Tendenz eines Aufholwachstums nur für Mädchen festgestellt werden, während Längen-, Gewichts- sowie Kopfumfangszunahme bei Jungen von der 40. postkonzeptionellen Woche bis zum Alter von 12 Monaten nicht einem Aufholwachstum entsprachen (Casey et al. 1990).

Entgegengesetzt zu unseren Ergebnissen sind die Ergebnisse von Elliman et al., die bei Frühgeborenen im Alter von 7 Jahren größere Kopfumfänge der Jungen gegenüber denen der Mädchen beschrieben haben. In die Messungen der Kopfumfänge der Kinder mit einem Geburtsgewicht $\leq 2000\text{g}$ gingen 77 Jungen und 87 Mädchen ein. Bei den Wachstumsparametern Länge und Gewicht konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen festgestellt werden. Dennoch wichen die Jungen im Vergleich zu den Mädchen mehr vom Z-Score der Elternzielgröße ab (Elliman et al. 1992a).

Eine kürzlich publizierte Nachuntersuchung von Frühgeborenen, die in den Jahren 1977-1979 geboren sind, erhob signifikant geringeres Gewicht, geringere Körperlänge und geringeren BMI der frühgeborenen Jungen im Vergleich zur Kontrollgruppe im Alter von 8 Jahren, während dies bei den Mädchen nur für Gewicht und BMI, aber nicht für die Länge zutraf. Bis zum Alter von 20 Jahren zeigten die Mädchen Aufholwachstum für Gewicht, Länge und BMI, während bei den Jungen kein entsprechendes Aufholwachstum stattgefunden hatte. Die Jungen hatten im Alter von 20 Jahren ein signifikant kleineres Gewicht, eine geringere Körperlänge sowie einen geringeren BMI als ihre Kontrollgruppe (Hack et al. 2003).

Frühere Untersuchungen zeigten zudem, dass männliche Frühgeborene deutlich häufiger Probleme mit schulischen Anforderungen wie Lesen, Schreiben, Rechnen sowie mit dem Sprechen haben (O'Callaghan et al. 1996).

Ein Vergleich der Daten der vorliegenden Studie mit denen der veröffentlichten Literatur lässt beobachten, dass die frühgeborenen Jungen in der körperlichen und geistigen

Entwicklung gegenüber den Mädchen sowie den Kontrollgruppen von Reifgeborenen zu unterschiedlichen Zeitpunkten weniger weit entwickelt sind. Dieser Unterschied wird möglicherweise mit zunehmendem Alter der nachuntersuchten Frühgeborenen deutlicher. Es deutet also einiges darauf hin, dass das Potential der Mädchen, Aufholwachstum zu haben größer ist als das der Jungen bzw. dass die Jungen ein verzögertes Aufholwachstum haben. Daher sollten Nachuntersuchungen bis über das Vorschulalter hinaus durchgeführt werden.

Die beschriebenen Unterschiede könnten an einer verstärkten Anfälligkeit der Jungen gegenüber Komplikationen in der Perinatalperiode liegen. Weshalb die männlichen Frühgeborenen häufiger erkranken, lässt sich bisher nicht eindeutig klären.

Es ist aber auch denkbar, dass eine unterschiedliche Entwicklung von Jungen und Mädchen in den unterschiedlichen Hormonen begründet liegt. So haben Östrogene wahrscheinlich eine neuroprotektive Wirkung (Behl et al. 1997; Brinton et al. 1997; Green et al. 1997). Um die Pathologie der Entwicklung von Jungen und Mädchen zu verstehen, bedarf es weiterer Forschung.

4.4 Unterschiede zwischen den auxologischen Daten von Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollkindern

Während die bisherigen Ergebnisse der körperlichen Entwicklung der Frühgeborenen vor dem Hintergrund der verwendeten Perzentilen beurteilt und diskutiert wurden, möchte ich nun einen zusätzlich wichtigen Aspekt unserer Nachuntersuchung mit in die Diskussion aufnehmen. Neben der Gruppe der Frühgeborenen wurden auch die Wachstumsparameter einer Kontrollgruppe aus den regionalen Kindergärten untersucht. Die Kontrollgruppe entsprach der Frühgeborenengruppe in ihrem Altersprofil. Aufgrund der wenigen Informationen über die Kinder der Kontrollgruppe, war es nicht möglich, nach dem sozialen Status, Zielgröße der Eltern oder anderen möglichen Parametern zu „matchen“. In die Kontrollgruppe konnten alle Kinder aufgenommen werden, die mit einem Geburtsgewicht von über 2500g geboren waren. Allerdings war uns das Gestationsalter der Kontrollgruppe bei Geburt nicht bekannt, so dass mögliche SGA-Kontrollkinder nicht identifiziert werden konnten.

Sowohl die Frühgeborenen als auch die Kontrollkinder sind zum größten Teil in und um Marburg (also in einem zum großen Teil ländlichen Gebiet) aufgewachsen. Die Kontrollgruppe hatte im Mittel für Körperlänge, Gewicht und BMI Z-Scores, die etwas oberhalb der Mittelwerte der Referenzpopulation lagen. Die Z-Scores der Kopfumfänge liegen im Mittel jedoch wie diejenigen der Frühgeborenen unterhalb des Mittelwertes der Referenzgruppe aus der Schweiz. Dieses Ergebnis kann zum einen dahingehend interpretiert werden, dass die verwendeten Wachstumskurven aus dem Jahr 1977 nicht mehr mit den Kopfumfängen der Kinder ca. 20 Jahre später übereinstimmen. Zum anderen könnten regionale Unterschiede der in der Schweiz entstandenen Perzentilen zu der hessischen Population bestehen. Die Unterschiede könnten aber auch durch einen systematischen Messfehler, bei dem sowohl bei den Früh- als auch bei den Reifgeborenen stets zu geringe Werte gemessen wurden, erklärt werden.

Das Gewicht bezogen auf die Körperlänge habe ich mit Hilfe des BMI untersucht. Dabei liegt der mittlere Z-Score des BMI der Frühgeborenen bei -0,65. Unsere Frühgeborenen sind also zu leicht für ihre Körperlänge. Für die Kontrollgruppe liegt der mittlere Z-Score des BMI bei 0,34. Dadurch wird deutlich, dass die Frühgeborenen einen deutlich geringeren Körperfettanteil als die Kontrollkinder im Vorschulalter haben.

Andere Untersuchungen, in denen die Entwicklung einer Kontrollgruppe mit der einer Frühgeborenengruppe verglichen wurde, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So wurden 1996 in einer Studie 137 VLBW-Frühgeborenen im Alter von 11-13,5 Jahren mit 160 Kontrollpersonen verglichen. Dabei hatten die Frühgeborenen im Mittel ein geringeres Gewicht, eine geringere Länge und vor allem einen deutlich geringeren Kopfumfang. Die mittleren Wachstumsgrößen der Eltern und der Grad der pubertären Entwicklung unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht voneinander (Powls et al. 1996).

Auch nach einer Korrektur um die Frühgeburtlichkeit waren in einer Untersuchung von Elliman et al. die LBW-Kinder (Geburtsgewicht < 2500g) im Vorschulalter noch signifikant kleiner und leichter als die der Kontrollgruppe (Elliman et al. 1992a).

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung von Hack et al. aus dem Jahr 1996 zeigten ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie. Die Frühgeborenen hatten im Vorschulalter im Vergleich mit einer Population der Referenzperzentilen von allen auxologisch erfassten Daten vor allem ein geringeres Körpergewicht. Der Gewichtsunterschied wurde beim

Vergleich mit einer Kontrollgruppe Reifgeborener noch mal deutlicher, da der BMI der Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleiner war (Hack et al. 1996).

Es gab aber auch einige Studien, die Frühgeborene im Vorschulalter untersucht haben und keine signifikanten Unterschiede zwischen Frühgeborenen und gleichaltrigen reifgeborenen Kindern gefunden haben (Robertson et al. 1990; Ross et al. 1990; Hirata und Bosque 1998).

Die im vorangehenden Kapitel beschriebenen geringen Wachstumsdefizite der Frühgeborenen im Vorschulalter im Vergleich zu den Referenzperzentilen müssen also nach kritischem Vergleich mit der Kontrollgruppe korrigiert werden. Im Vergleich mit Vorschulkindern aus der ländlichen Region um Marburg sind die Frühgeborenen deutlich leichter. Das zuvor beschriebene mangelnde Kopfwachstum der Frühgeborenen wird durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe relativiert und fällt weniger ins Gewicht.

4.5 Einfluss des Geburtsgewichtes

Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $< 1000\text{g}$ sind im Vergleich zu Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $1000\text{-}1500\text{g}$ im Vorschulalter etwas kleiner (Längen Z-Score: $-0,44$ vs. $-0,09$) und haben ein deutlich niedrigeres Gewicht (Gewicht Z-Score: $-0,81$ vs. $-0,1$). Außerdem haben die ELBW-Frühgeborenen im Vorschulalter relevant niedrigere Z-Scores für BMI und Kopfumfang als die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $1000\text{-}1500\text{g}$.

Die niedrigen Ausgangswerte für die Z-Scores von Länge, Gewicht und Kopfumfang der ELBW-Frühgeborenen bei Geburt kommen z.T. dadurch zustande, dass $21,1\%$ der Kinder in dieser Gruppe SGA und somit deren Körpermaße dem Gestationsalter entsprechend zu klein waren (in der Gruppe der bei Geburt schwereren Frühgeborenen $15,4\%$ SGA).

Während sich in unserer Untersuchung nur geringe Längenunterschiede im Vorschulalter zwischen den Frühgeborenen unterschiedlichen Geburtsgewichtes zeigten, fanden Kitchen et al. ein signifikant geringeres Längenwachstum der ELBW-Frühgeborenen im Vergleich zur VLBW-Gruppe (Kitchen et al. 1992).

Casey et al. veröffentlichten eine Studie, die aus den longitudinalen Wachstumsdaten von 608 Kindern hervorging. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass die Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht signifikant kleiner und leichter blieben und geringeren Kopfumfang behielten als solche Frühgeborene mit höherem Geburtsgewicht (Casey et al. 1990).

Andere Forschungsgruppen suchten nach den Variablen, die signifikant mit einem Wachstum unterhalb der 10. Perzentile im Alter von 8 Jahren assoziiert sind und fanden ein geringes Geburtsgewicht. Zudem hatte die mütterliche Länge Auswirkung auf die Körperlänge des Kindes (Rickards et al. 1987; Astbury et al. 1990; Kitchen et al. 1992).

Das besonders bei den ELBW-Frühgeborenen unserer Gruppe beobachtete geringe Wachstum des Kopfumfanges, wurde schon früher beschrieben. So berichteten Daily et al. und Portnoy et al. beim Vergleich von 5 Jahre alten ELBW-Kindern mit Kontrollkindern von signifikant geringeren Kopfumfängen, wobei deren Körperlänge und Gewicht lediglich tendenziell geringer waren (Portnoy et al. 1988; Daily et al. 1994).

Die Bedeutung eines geringeren Kopfumfanges zeigt sich nach Stathis et al. besonders in einem Zusammenhang mit späteren Lernschwierigkeiten und etwas weniger mit Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörungen (Stathis et al. 1999).

Möglicherweise hat sich der medizinische Fortschritt in der perinatalen Medizin in einem besseren Körperlängenwachstum der extrem kleinen Frühgeborenen bemerkbar gemacht. Die ELBW-Frühgeborenen fallen noch hauptsächlich aufgrund eines schlankeren Körperbaus und vor allen durch kleinere Köpfe auf. Letzteres stellt besonders wegen der damit oft verbundenen Defizite in neurologischen und kognitiven Bereichen ein Problem dar.

4.6 Einfluss der intrauterinen Wachstumsretardierung

Die intrauterine Wachstumsretardierung geht per definitionem mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile einher. Daher ist es einleuchtend, dass auch in unserer Studie bei Geburt die SGA-Frühgeborenen signifikant leichter, aber auch kleiner waren und geringere Kopfumfänge hatten als die AGA-Frühgeborenen. Bis zur Entlassung hatte sich diese Situation jedoch schon geändert. Die bei Entlassung im Schnitt zwei Wochen reiferen SGA-Frühgeborenen (Gestationsalter + Lebensalter) hatten nur wenig niedrigere Z-Scores für Länge, Gewicht und Kopfumfang gegenüber den AGA-Frühgeborenen.

Die SGA-Frühgeborenen haben bis zum Schulalter ihr bei der Geburt bestehendes Wachstumsdefizit in Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang aufgeholt. Demgegenüber haben die AGA-Frühgeborenen bei Nachuntersuchung in allen drei Kategorien niedrigere Z-Scores als bei Geburt. Die SGA- und AGA-Frühgeborenen unterscheiden sich mit ihren auxologischen Daten bei Nachuntersuchung also nicht voneinander.

Zu ähnlichen Befunden gelangten auch verschiedene andere Studien. So fanden Robertson et al. ebenfalls keinen negativen Einfluss der intrauterinen Wachstumsretardierung auf das Wachstum im Vorschulalter. Die SGA-Frühgeborenen waren im Alter von 8 Jahren ebenso groß und schwer, wie ihre AGA-Kollegen, auch wenn die Kopfumfänge zu diesem Untersuchungszeitpunkt noch vermindert waren (Robertson et al. 1990).

Eine groß angelegte Studie mit reifgeborenen SGA-Kindern zeigte, dass der größte Teil der SGA-Kinder bis zum Alter von 2 Jahren Aufholwachstum gezeigt hat und dass diejenigen Kinder, bei denen mit 2 Jahren noch kein Aufholwachstum aufgetreten war, ein hohes Risiko haben, auch im Alter von 18 Jahren noch deutlich kleiner zu sein (-2 SDS) (Albertsson-Wikland und Karlberg 1997).

Schon vor einiger Zeit wurde die unterschiedliche Bedeutung eines geringen Kopfumfanges von SGA- und AGA-Frühgeborenen beschrieben. In dieser Untersuchung wurde der Kopfumfang von SGA- und AGA-Frühgeborenen im Alter von 8 Monaten gemessen und in einen Zusammenhang mit Entwicklungstests im Alter von 3 Jahren gebracht. Dabei stellte sich heraus, dass diejenigen Kinder die schlechteste Entwicklungsprognose hatten, die bei Geburt AGA-Frühgeborene waren und im Alter von 8 Monaten einen Kopfumfang unterhalb der 2. Standardabweichung hatten. Für diese Gruppe wurde von

(Hack et al. 1992) eine erhöhte Morbidität vermutlich durch Folgen einer hypoxischen Encephalopathie beschrieben. Bei den SGA-Frühgeborenen wurden Kopfumfänge unterhalb der 2. Standardabweichung als Folge der intrauterinen Wachstumsretardierung gesehen, die nicht mit schlechten Entwicklungsergebnissen im Alter von 3 Jahren korrelierten.

Zu der gleichen Aussage kamen Latal-Hajnal et al.: SGA- und AGA-Frühgeborene wurden jeweils in eine Gruppe mit Körpergewicht unter bzw. über der 10. Perzentile im Alter von 2 Jahren eingeteilt (2 SGA- und 2 AGA-Gruppen). Es wurden die mentale und die motorische Entwicklung dieser Zweijährigen untersucht. Dabei korrelierten die Körpermaße bei Geburt nicht mit den Entwicklungsergebnissen im Alter von 2 Jahren. Diejenigen zweijährigen AGA-Frühgeborenen mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile hatten von allen vier Subgruppen der Frühgeborenen das schlechteste Outcome in allen gemessenen Bereichen der Entwicklung. Diejenigen zweijährigen SGA-Frühgeborenen, die mit dem Gewicht oberhalb der 10. Perzentile lagen, schnitten in den Tests signifikant besser ab, als die SGA-Kinder, die kein Aufholwachstum gezeigt hatten. Hieraus wird gefolgert, dass vor allem durch das Stattfinden eines guten postnatalen Wachstums, mehr als durch das beim Geburtsalter zu erwartende Gewicht, die spätere neurologische Entwicklung festgelegt wird (Latal-Hajnal et al. 2003).

Bisher liegen noch keine neueren Untersuchungen vor, die diese Zusammenhänge bei Schulkindern untersuchen, aber es ist zu vermuten, dass auch hier der AGA- bzw. SGA-Status bei Geburt weniger eine Rolle spielen wird, als die postnatale Entwicklung.

Auch wenn ein Großteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile ihre Defizite in der postnatalen Phase aufzuholen scheinen, möchte ich darauf hinweisen, dass aus einem anderen Grunde die sorgfältige Beobachtung von Wachstum und Entwicklung dieser Kinder notwendig scheint:

Die englische Forschungsgruppe um Baker konnte zeigen, dass Wachstumsretention intrauterin, im Säuglingsalter oder im Kleinkindalter mit dem Risiko einhergeht, im späteren Leben ein metabolisches Syndrom zu entwickeln und einen niedrigeren Lebensstandard zu haben (Barker et al. 2001; Eriksson et al. 2001; Barker 2002).

Welche Faktoren das postnatale Wachstum beeinflussen und wie man gerade die sehr kleinen Frühgeborenen in ihrer Entwicklung fördern kann, ist noch nicht hinreichend untersucht.

4.7 Zusammenhang zwischen postnataler kalorischer Versorgung und dem Wachstumsverlauf

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ nehmen in der postnatalen Periode nicht genügend an Gewicht zu, so dass sie bei Entlassung ein Gewichts- und Wachstumsdefizit gegenüber Neugeborenen mit dem gleichen postkonzeptionalen Alter haben (Dusick A 1998; Gibson et al. 2000).

Tatsächlich stellt die Energiezufuhr in den ersten Lebenswochen ein Problem dar, da vor allem die sehr kleinen Frühgeborenen zunächst ausschließlich parenteral versorgt werden müssen und die parenterale Versorgung nur langsam und begrenzt gesteigert werden kann. Carlson et al. berechneten für die ersten 2 Lebenswochen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1300\text{g}$ eine durchschnittliche Energiezufuhr von $75 \pm 13 \text{ kcal/kg/d}$, von Tag 36 bis 56 bzw. von Tag 57 bis zum errechneten Geburtstermin eine durchschnittliche Energiezufuhr von 108 ± 13 bzw. $110 \pm 15 \text{ kcal/kg/d}$ (Carlson und Ziegler 1998).

Obwohl die Kinder unserer Studie eine höhere Energiebilanz haben ($92,03 \text{ kcal/kg/d}$ durchschnittlich in den ersten 2 Lebenswochen, im Alter von 57 Tagen $113,6$ bzw. im Alter von 85 Tagen $116,3 \text{ kcal/kg/d}$), liegt die Energiezufuhr deutlich unter derjenigen von ungeborenen Kindern in den gleichen Gestationswochen (Sparks et al. 1980; Hay 1994).

Untersucher, die Frühgeborene mit angereicherter Nahrung bis zum Ende des ersten Lebensjahres versorgt und im gleichen Zeitraum mehrfach Messungen der Körperlängen vorgenommen haben, fanden heraus, dass das Wachstum derjenigen Frühgeborenen mit angereicherter Nahrung im Gegensatz zu Frühgeborenen mit herkömmlicher Nahrung besser war und dass dieser Zusammenhang vor allem bei Frühgeborenen $< 1250\text{g}$ Geburtsgewicht zu beobachten war (Carver et al. 2001).

In der vorliegenden Studie wurde eine Abhängigkeit des Wachstums und eines bestehenden Wachstumsdefizites von der Energiezufuhr in den ersten Lebenswochen untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Kinder, die in den ersten 2 Lebenswochen schon durchschnittlich mehr als 70 kcal/kg/d bekommen hatten, bei Entlassung länger und

schwerer waren und größere Kopfumfänge hatten als Kinder, die weniger als 70 kcal/kg/d erhielten.

Eine hohe Energiezufuhr korreliert jedoch nicht immer mit einer höheren Wachstumsrate und kann zu starken Fetteinlagerungen führen (Putet et al. 1987).

Da in der vorliegenden Studie der Körperfettanteil der Kinder in der Neonatalperiode nicht gemessen wurde, kann nur durch Beobachtung der Gewichtszunahme im Verhältnis zum Längenwachstum eine indirekte Aussage über die Fettspeicherung getroffen werden. In dieser Studie hatten die Kinder, die in den ersten zwei Lebenswochen besonders wenig Nahrung erhalten haben, bei Entlassung geringer vom Mittelwert der Referenzgruppe abweichende Z-Scores als die energetisch besser versorgten Frühgeborenen. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren diese Frühgeborenen jedoch auch deutlich älter, so dass man vermuten könnte, dass der Tiefpunkt der Abweichung vom Mittelwert der Referenzgruppe bei diesen Kindern schon überschritten ist. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre eine überschießende Speicherung zur Verfügung stehender Energie bei nach dem Energiemangel ausreichendem Nährstoffangebot. Eine Studie, die ähnliche Ergebnisse zwischen Geburt und Entlassung liefert, konnte ich nicht ausfindig machen.

Im Vorschulalter hatten die Kinder, die in den ersten 2 Lebenswochen weniger als 70 kcal/kg/d erhalten haben, Z-Scores unter der ersten Standardabweichung in allen untersuchten Kategorien, während die energetisch besser versorgten Kinder länger und schwerer waren, höhere BMI's und größere Kopfumfänge hatten.

Die in dieser Studie ermittelten Daten geben einen Hinweis darauf, dass ein Energiedefizit in den ersten Lebenswochen die körperliche Entwicklung Frühgeborener nachhaltig negativ beeinträchtigen könnte.

Es ist jedoch auch denkbar, dass die unterschiedliche Nahrungszusammensetzung (Proteine, Kohlenhydrate, Fette) einen Einfluss auf die langfristige körperliche Entwicklung hat. Diese Zusammenhänge wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit muss jedoch auch daran gedacht werden, dass es zu überschneidenden Effekten der untersuchten Untergruppen von Frühgeborenen gekommen sein könnte. Diejenigen Frühgeborenen, die in den ersten Lebenswochen mit besonders wenigen Kalorien auskommen mussten, waren größtenteils besonders kleine oder unreife Frühgeborene.

Die Ergebnisse dieses Kapitels der vorliegenden Arbeit machen neugierig auf weitere prospektiv durchgeführte Studien zu diesem Thema und ermöglichen eine Hypothesenformulierung. Entsprechende Längsschnittstudien sollten den Aspekt der Ernährung Frühgeborener in ihren Untersuchungen mit berücksichtigen sowie der Frage nachgehen, ob neben der körperlichen Entwicklung auch die kognitive und psychische Entwicklung von einer optimierten Ernährung von Frühgeborenen positiv beeinflusst werden könnte.

4.8 Einfluss der genetischen Wachstumsgrundlagen

Die Berechnung der Elternzielgröße stellte sich problematisch dar, weil es in der Literatur viele unterschiedliche Ansätze dafür gibt. In der Klinik relevant und in bekannten deutschen Lehrbüchern der Pädiatrie beschrieben wird die Formel: $(\text{Länge}_{\text{Mutter}} + \text{Länge}_{\text{Vater}})/2 + 6,5 \text{ cm}$ für Jungen bzw. $-6,5 \text{ cm}$ für Mädchen (von Harnack und Koletzko 1997; Illing und Spranger 1998; Niessen und Gladis 1999). Obwohl auch von Autoren in der internationalen Literatur als die „gewöhnlich verwendete Methode“ beschrieben, blieb mir die Herkunft der Formel unbekannt (Luo et al. 1998b, 1998a; Lebl et al. 2003). In verschiedenen deutschen Veröffentlichungen wurde ebenfalls die bei uns verwendete Formel angewandt und mit dem Namen „Tanner-Methode“ gekennzeichnet (Mayer et al. 1998; Rampf und Bender-Götze 2003). Die originale Methode zur Berechnung der Elternzielgröße von Tanner weicht jedoch von dieser Formel ab (Tanner et al. 1970). Tanner verwendet in dieser Veröffentlichung die mittparenterale Länge der Eltern $(\text{Länge}_{\text{Mutter}} + \text{Länge}_{\text{Vater}})/2$ und kommt auf einen Längenunterschied von erwachsenen Männern und Frauen von im Mittel 13 cm. Aus diesem Längenunterschied und der mittparenteralen Länge könnte durch Division und Addition bzw. Subtraktion von 6,5 cm die oben genannte Formel entstanden sein.

In jüngeren Veröffentlichungen wurde die ursprüngliche Tanner-Methode mehrfach korrigiert und z.B. 3 cm bei Jungen und Mädchen für den sekulären Trend addiert (Van Pareren et al. 2003). Die Bedeutung des sekulären Trends und die Zunahme des Längenunterschiedes von Männern und Frauen beschrieben auch (Fredriks et al. 2000).

Andere Autoren entwickelten ganz neue Formeln zur Berechnung der Elternzielgröße

(Luo et al. 1998b; Cole 2000; Hermanussen und Cole 2003). Hermanussen und Cole (2003) entwickelten eine Formel, die sogar unabhängig vom sekulären Trend sei.

Aber auch diese Formel ist nicht unumstritten (Hauffa 2003).

Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten zur Berechnung der Elternzielgröße habe ich mich daher entschlossen bei der praktikablen und in den Kliniken sowie in der Literatur häufig verwendeten oben genannten Formel zu bleiben.

Für die Elternzielgröße wurde in dieser Arbeit ein Z-Score berechnet. Die sofortige Berechnung des Mittelwertes der Längen Z-Scores der Eltern ist ungenau, da die Standardabweichungen der Mittelwerte der Jungen und Mädchen bei einem Alter von 18 unterschiedlich groß sind (Cole 2000). Dennoch wurde auch der Mittelwert der Z-Scores der Elternlängen zur Berechnung der Differenzen der Z-Scores der Elternzielgröße von den Z-Scores der Körperlängen der Kinder im Vorschulalter in der bisherigen Literatur verwendet (Elliman et al. 1992a).

Der Z-Score der Elternzielgröße ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Einschätzung der Abweichung vom Mittelwert einer Referenzpopulation entsprechend den genetischen Möglichkeiten, die das entsprechende Kind mitbekommen hat. Unter der Annahme, dass das Kind perzentilenparallel wächst, sollte der Z-Score der aktuellen Körperlänge dem Z-Score der Elternzielgröße entsprechen. Bei den Frühgeborenen wurde aber immer wieder Aufholwachstum beschrieben, dass heißt ein Wachstum, welches die Perzentilen nach oben hin kreuzt. Gerade die sehr kleinen Frühgeborenen haben, wie oben diskutiert, bis zum Vorschulalter dieses Aufholwachstum noch nicht abgeschlossen.

Nach den Ergebnissen dieser Studie liegen 76,9 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht $\geq 1000\text{g}$ im Bereich \pm eine Standardabweichung vom berechneten Z-Score, während nur 52,6 % der Frühgeborenen $< 1000\text{g}$ in diesem Bereich liegen. Außerdem ist die Merkmalsausprägung „kleiner, (Z-Score $< -0,5$)“ vom berechneten Z-Score der Elternzielgröße in der Gruppe der ELBW-Kinder im Gegensatz zu den bei Geburt schwereren Frühgeborenen signifikant erhöht.

An einer Gruppe mit 171 Kindern mit einem Geburtsgewicht $< 2000\text{g}$ und einer Kontrollgruppe wurde 1992 die Abweichung von der Elternzielgröße von Frühgeborenen im Alter von 7 Jahren untersucht. Dabei lag die LBW-Gruppe unter und die NBW-Gruppe oberhalb der Elternzielgröße (Elliman et al. 1992a). Diese Untersuchungsergebnisse entsprechen also unseren Ergebnissen.

Dass die Frühgeborenen aber noch Wachstumspotential haben und später die Elternzielgröße erreichen können, zeigten Hirata und Bosque. In ihren Untersuchungen erreichen Mädchen und Jungen mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ im Jugendalter die Elternzielgröße (Hirata und Bosque 1998).

Wenn man also davon ausgeht, dass die Frühgeborenen noch weiteres Wachstumspotential haben, so werden sich die Frühgeborenen dieser Studie im Laufe der Jahre den berechneten Elternzielgrößen möglicherweise noch weiter annähern.

Die Berechnung der Elternzielgröße und die Schätzung der Abweichung von dieser liefern dennoch auch im Vorschulalter einige wichtige Informationen. So wird zumindest deutlich, dass das geringere Wachstum der VLBW-Kinder nicht mit unterdurchschnittlich kleinen Eltern korreliert.

Gerne hätten wir die Abweichungen von der Elternzielgröße auch für die Kontrollgruppe berechnet. Die Einbestellung der Eltern der Kindergartenkinder hätte jedoch den Untersuchungsrahmen gesprengt.

4.9 Einfluss von Wachstumsfaktoren und Knochenalter

In der vorliegenden Studie konnten keine Auffälligkeiten im Wachstumshormonprofil oder im Vergleich von Knochenalter zu tatsächlichem Alter der Kinder festgestellt werden. Die untersuchten Parameter entsprachen den jeweils für das Alter angegebenen Normalbereichen.

Wir haben uns für die Bestimmung von Insulin-like Growth Faktoren (IGF) im peripheren Blut entschieden, weil die zirkulierenden Konzentrationen von IGF-1 und IGF-BP-3 stark mit der täglichen Growth Hormone (GH) Sekretion in Verbindung stehen. Indem sie die mittleren GH-Level reflektieren, korrelieren sie gut mit physiologischen Änderungen in der GH-Sekretion (Furlanetto 1990; Blum et al. 1993). IGF-1 wird als der wichtigste Vermittler in der wachstumsfördernden Wirkung von GH gesehen (Isaksson et al. 1987).

Die Bestimmung von Wachstumsfaktoren im Blut sowie die Bestimmung des Knochenalters gehören in den Umfang einer gründlichen Untersuchung bei Kleinwuchs. Außerdem gibt es nur wenige Untersuchungen dieser Parameter bei Frühgeborenen im Vorschulalter.

1998 wurde eine Studie veröffentlicht, in der die Konzentrationen von GH, Insulin, fT₄, TSH und Cortisol bei VLBW-Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen untersucht wurden. Verglichen wurden zwei Gruppen Frühgeborener, bei der die eine Gruppe beatmet und vollständig parenteral ernährt wurde und die andere selbstständig geatmet hat und enteral ernährt wurde. Es wurden jedoch keine Unterschiede der Hormon-Serumkonzentrationen oder im Glucose-Serumlevel gefunden (Kanarek et al. 1988).

Eine andere Studie untersuchte Hormon-Serumkonzentrationen von 48 VLBW-Frühgeborenen bis 9 Wochen nach der Geburt. Es wurden erniedrigte IGF-1 und IGFBP-3 Level gefunden, die parallel zur jeweiligen Wachstumsgeschwindigkeit verliefen (Kajantie 2003).

Wenn auch die Hormonproduktion der Frühgeborenen im weiteren Wachstum nicht gestört ist, wurde in der Vergangenheit dennoch des Öfteren über die Gabe von Wachstumshormonen zur Verbesserung des Wachstums diskutiert.

Eine Epianalyse aus dem Jahr 2000 fasst die Ergebnisse von vier Multicenter-Studien zur Behandlung mit GH von SGA-Kindern, bei denen kein GH-Mangel festzustellen war, zusammen. Über Zeiträume von 2 bis 6 Jahren wurden diese Kinder mit GH behandelt und waren zu Beginn der Therapie 2 bis 8 Jahre alt. Die durchschnittliche Länge bei Behandlungsbeginn lag 3,4 SD unterhalb des Mittelwertes. Über den Therapiezeitraum hin nahm das Wachstumsdefizit der Kinder ab, und das Knochenalter war 6 Jahre nach Beginn der Studie ein wenig verzögert verglichen mit dem chronologischen Alter. Verglichen mit nicht behandelten SGA Kindern schien die GH-Substitution einen positiven Einfluss auf das Wachstum der Kinder zu haben, auch wenn bei diesen kein GH-Mangel vorlag (de Zegher et al. 2000).

Die Behandlung von SGA-Kindern mit GH direkt nach der Geburt scheint dagegen keinen positiven Einfluss auf die Wachstumsrate, die Körperfettverteilung und den Energieverbrauch in der postnatalen Periode zu haben (van Toledo-Eppinga et al. 1996).

Es besteht also weiterhin Bedarf an Studien, die den Einsatz von Wachstumshormonen bei sehr kleinen Frühgeborenen prüfen, um evt. die Wachstumsmöglichkeiten der betroffenen Kinder zu verbessern, auch wenn bei diesen kein Mangel an Wachstumshormonen vorliegt.

Das Knochenalter unserer Frühgeborenen entsprach in allen Fällen in etwa dem tatsächlichen Lebensalter der Kinder. (Powls et al. 1996) untersuchten unter anderem das Knochenalter von Früh- und Reifgeborenen im Alter von 11-13,5 Jahren. In der Tat war das Knochenalter der Frühgeborenen zum Untersuchungszeitpunkt signifikant fortgeschritten. Bei fortgeschrittenem Knochenalter besteht die Gefahr für vorzeitig abgeschlossenes Längenwachstum und somit geringere Endlänge der Kinder. Ein Aufholwachstum wäre dann nicht mehr möglich.

Wie die Reifung des Knochenalters bei unseren bisher unauffälligen Kindern voranschreitet, bleibt offen.

Eine etwas genauere Untersuchung der Röntgenbilder ermöglicht eine Bestimmung der Knochendichte. Die Röntgenbilder unserer Frühgeborenen werden dahingehend in einer anderen Arbeitsgruppe der Universitätskinderklinik Marburg untersucht und mit den Ergebnissen von Reifgeborenen verglichen. Ergebnisse dieser Untersuchung stehen noch aus.

4.10 Resümee und Ausblick

Die gezeigten Daten stellen die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ dar. Es sind die Ergebnisse einer unizentrischen Studie, deren Patientenprofil typisch für das eines Perinatalzentrums ist. Die Kinder waren zur Zeit der Nachuntersuchung fünf bis sechs Jahre alt.

Die Daten veranschaulichen, dass Frühgeborene, die Mitte der 90er Jahre geboren wurden, im Vorschulalter mit ihrer Körperlänge und dem Körpergewicht im Normalbereich der Referenzperzentilen liegen. Im Vergleich mit reifgeborenen Kontrollkindern sind jedoch vor allem die Jungen und die sehr kleinen Frühgeborenen leichter und haben niedrigere Body-mass-Indices. Ein gutes Körperlängenwachstum ist ein großer Erfolg der Betreuung Frühgeborener, da Kinder in ihrer körperlichen und psychischen Entwicklung vor allem durch eine geringe Körperlänge, weniger durch einen schlanken Körperbau negativ beeinflusst werden können. Bei einer zunehmenden Anzahl von Kindern mit Adipositas schon im Vorschul- bzw. Grundschulalter ist es sogar ein kleiner Vorteil, zu einem eher schlanken Habitus zu neigen.

Das geringe Kopfwachstum vor allem bei Jungen und sehr kleinen Frühgeborenen bleibt weiterhin ein Problem.

Warum frühgeborene Jungen eine schlechtere Wachstumsprognose als Mädchen haben, ließ sich durch diesen Studienaufbau nicht klären. Obwohl erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsraten bei männlichen Frühgeborenen beschrieben wurden, bleibt die Frage, wieso männliche Kinder während der Zeit des ZufrühgeboreNSEINS anfälliger für Komplikationen als die Mädchen sind bzw. warum bei Jungen mögliche Reparatur- und Aufholvorgänge weniger greifen, weiter offen. Durch prospektive Studien der Perinatalperiode sollte dieses Phänomen weiter untersucht werden, um möglicherweise auf Grund einer besseren Kenntnis der Regulationsvorgänge therapeutisch eingreifen zu können.

Unsere Daten haben gezeigt, dass ein Energiedefizit in den ersten Lebenswochen die körperliche Entwicklung Frühgeborener nachhaltig negativ beeinflusst. Zwar ist die optimale Ernährung Frühgeborener noch nicht ausreichend erforscht, dennoch sind gerade auf diesem Gebiet in den letzten Jahren Fortschritte gemacht und neue Erkenntnis-

se gewonnen worden. Möglicherweise profitieren Frühgeborene schon heute von diesen Ergebnissen. Daher sind auch in Zukunft weitere Untersuchungen nötig, um ein Ernährungsregime zu entwickeln, welches die Frühgeborenen in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung positiv unterstützt. Durch entsprechende Langzeitstudien kann möglicherweise erneut ein Fortschritt in der medizinischen Versorgung verzeichnet werden.

Die Fortschritte in der Behandlung von Früh- und Neugeborenen haben zu greifbaren Erfolgen in der Entwicklung dieser Kinder geführt. Die Tatsache einer Frühgeburt bedeutet also nicht generell eine schlechte Prognose für die weitere körperliche Entwicklung. Viel wichtiger scheint das Wachstum der Kinder in den ersten Lebensmonaten bzw. -jahren zu sein. Dies bedeutet für die Kliniker, dass gerade bei Kindern mit hohem Risiko für geringeres Wachstum regelmäßige Kontrollen der auxologischen Werte und natürlich auch der sonstigen Entwicklung durchgeführt werden müssen. Nur so können Entwicklungsrückstände frühzeitig erkannt und gegebenenfalls rechtzeitig behandelt werden. Auch künftige Studien zur Nachuntersuchung Frühgeborener sollten trotz des großen Zeit- und Kraftaufwandes im Sinne einer Längsschnittstudie durchgeführt und entsprechende Entwicklungsdaten zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden.

Des Weiteren sind der Einsatz von Wachstumshormonen bei Frühgeborenen, auch wenn bei diesen kein Wachstumshormonmangel vorliegt, und die damit verbundenen Möglichkeiten von Aufholwachstum noch nicht ausreichend untersucht.

Die Fortschritte in der Perinatalmedizin haben vielen Frühgeborenen eine zufriedenstellende bis gute körperliche und geistige Entwicklung ermöglicht. Es gibt aber weiterhin Möglichkeiten, die medizinische Versorgung und Betreuung zu verbessern.

Diese Arbeit konnte einen Teil dazu beitragen, Erfolge bei der Entwicklung Frühgeborener zu erkennen und mögliche Forschungsansätze für zukünftige Studien herauszustellen.

5 Zusammenfassung

Fortschritte in der Neonatologie führten in den letzten 20 Jahren zu mehr überlebenden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von $\leq 1500\text{g}$. Studien, die die körperliche Entwicklung der Frühgeborenen bis ins Schulalter hinein verfolgen, sind jedoch rar. Die teilnehmenden Kinder dieser Nachuntersuchung waren die Überlebenden aus einer Gruppe von 92 Kindern mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$, die zwischen dem 01.01.1993 und 01.06.1995 postnatal in der Kinderklinik Marburg behandelt wurden. Von den überlebenden 81 Kindern konnten 60 Kinder mit ihren Eltern für diese Studie gewonnen werden. Zwei dieser Kinder konnten wegen schwerer Behinderungen nicht in die Auswertungen aufgenommen werden. Die verbliebenen 58 Kinder (71,6 % der Überlebenden, 33 Mädchen, 25 Jungen) waren bei der Nachuntersuchung 5 oder 6 Jahre alt. 19 dieser Kinder hatten ein Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$, 39 wogen bei Geburt $1000\text{--}1500\text{g}$. 10 der Kinder waren bei Geburt hypotroph (SGA) bezogen auf ihr Gestationsalter.

Eine Gruppe von 67 reifgeborenen Kindern aus regionalen Kindergärten nahm als Kontrollgruppe an den auxologischen Messungen teil.

Die neonatalen Daten der Frühgeborenen wurden retrospektiv aus den Krankenakten ermittelt. Die körperliche und gesundheitliche Entwicklung der Kinder bis zur Nachuntersuchung, eine familiäre Anamnese und soziale Aspekte sowie die Körperlänge nicht anwesender Elternteile wurden anhand standardisierter Fragebögen durch Elterninterview erhoben. Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang der Kinder sowie Körperlänge der anwesenden Eltern wurden standardisiert gemessen und die Kinder körperlich untersucht. Es wurde Blut zur Bestimmung von Wachstumsfaktoren abgenommen und ein Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters erstellt.

Um die auxologischen Daten der untersuchten Kinder mit einer Referenzgruppe vergleichen zu können, wurden bei Geburt und Entlassung die „Perzentilenkurven für Körpermaße bei Geburt; Deutsche Neugeborene, 23 bis 43 Schwangerschaftswochen“ (Voigt et al. 1996) verwendet. Bei der Nachuntersuchung wurden Gewicht und Länge mit den auxologischen Tabellen „Körperlänge bzw. -größe von Jungen bzw. Mädchen (0-18 Jahre)“ sowie „Körpergewicht von Jungen bzw. Mädchen (0-18 Jahre)“ (Hesse et al. 1997) verglichen. Für den Kopfumfang verwendeten wir die „Perzentilen 1 bis 18 Jahre“ (Prader und Budliger 1977). Der BMI der untersuchten Kinder wurde in die Referenzperzentilen „Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter

unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben“ (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) eingeordnet.

Die schon bei Geburt bestehenden Defizite für die Körperlänge und das Gewicht von Frühgeborenen $\leq 1500\text{g}$ hatten sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung noch etwas vergrößert, wurden dann aber bis zur Nachuntersuchung nahezu ausgeglichen. Die Frühgeborenen hatten im Vorschulalter für die Parameter Länge und Gewicht Z-Scores, die im Mittel mit -0,2 und -0,33 nur wenig unterhalb des Mittelwertes der Vergleichspopulation lagen und weniger vom Mittelwert abwichen als die entsprechenden Z-Scores bei Geburt.

Lediglich das Kopfwachstum der Frühgeborenen, welches zwischen Geburt und Entlassung nur langsam fortschritt, erreichte auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch nicht die Z-Scores, die bei Geburt verzeichnet wurden.

Die frühgeborenen Jungen hatten im Vorschulalter deutlich kleinere Z-Scores der Kopfumfänge, waren tendenziell etwas leichter und hatten einen etwas geringeren BMI im Vergleich mit den frühgeborenen Mädchen.

Die reifgeborenen Kontrollkinder waren signifikant schwerer und hatten größere BMI's als die Frühgeborenen. Außerdem waren die reifgeborenen Jungen signifikant länger und hatten größere Köpfe als die frühgeborenen Jungen. Allerdings waren die frühgeborenen Mädchen im Vorschulalter ebenso groß und hatten ebenso große Köpfe wie die Mädchen der Kontrollgruppe.

Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ konnten ein schon bei Geburt bestehendes Defizit im körperlichen Wachstum bis zum Vorschulalter nicht aufholen und waren zu diesem Zeitpunkt vor allem leichter als die altersentsprechende Normalpopulation. Im Gegensatz dazu hatten Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500g im Vorschulalter sowohl für Länge, Gewicht als auch Kopfumfang normale Werte erreicht und lagen in allen Kategorien mit ihren Z-Scores über denen der Gruppe mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$.

Ein Unterschied im Wachstum von SGA- und AGA-Frühgeborenen ließ sich im Vorschulalter nicht mehr erkennen.

Frühgeborene, die in den ersten perinatalen Wochen eine geringere Energiezufuhr als 70 kcal/kg/d erhalten hatten, waren im Vorschulalter noch deutlich kleiner als die Frühgeborenen, die mehr als 70 kcal/kg/d erhalten hatten.

Vom Z-Score der Elternzielgröße wichen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000g häufiger in den negativen Bereich ab, als Frühgeborene, die bei Geburt 1000-1500g gewogen hatten.

Bei der Auswertung der Wachstumsfaktoren IGF1, IGF-BP3 und Leptin sowie anderer Blutbestandteile wie TSH, T4 und T3, CRP, GOT, GPT, Kreatinin, AP und Ferritin konnten keine Auffälligkeiten oder Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen bzw. zwischen VLBW- und ELBW-Frühgeborenen festgestellt werden. Auch das Knochenalter der Frühgeborenen entsprach in den meisten Fällen dem chronologischen Alter.

Viele Ergebnisse dieser Studie konnten so oder ähnlich auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden. Diese Studie verdeutlichte jedoch einen positiven Trend vor allem hinsichtlich des Längenwachstums von Frühgeborenen ≤ 1500 g. Ein relevanter Unterschied im Wachstum frühgeborener Jungen und Mädchen im Vorschulalter wurde so bisher nicht beschrieben.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Fortschritte in der Neonatologie viele Erfolge erzielt haben, die den ehemaligen Frühgeborenen ein nahezu normales Leben ermöglichen. Viele körperliche und soziale Defizite gegenüber Reifgeborenen wurden bis zum Vorschulalter ausgeglichen. Follow-up-Studien sollten auch weiterhin durchgeführt werden, um Rückschlüsse für die perinatale Therapie ziehen zu können und Risikogruppen mit geringerem Aufholpotential für das Wachstum frühzeitig zu erkennen und entsprechend fördern zu können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Energiegehalt der parenteralen und oralen Nahrungszufuhr	27
Tabelle 3.1:	Häufige Erkrankungen, Behandlungen und Komplikationen in der Neonatalperiode	32
Tabelle 3.2:	Parameter der Patientenpopulation (n = 58) bei Entlassung*	35
Tabelle 3.3:	Alter der Untersuchungsgruppe (n = 58) zu den Zeitpunkten der Messung von Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang	35
Tabelle 3.4:	Gegenüberstellung von Körperlängen bzw. Z-Scores der Körperlängen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)	36
Tabelle 3.5:	Gegenüberstellung von Körpergewicht bzw. Z-Scores des Körpergewichtes zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)	37
Tabelle 3.6:	Gegenüberstellung von Kopfumfang bzw. Z-Score des Kopfumfanges zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Mittelwert, Standardabweichung)	38
Tabelle 3.7:	Ausgewähltes Profil der Neugeborenenperiode, getrennt nach Geschlecht bei Frühgeborenen \leq 1500 g	39
Tabelle 3.8:	Alter (Monate) bei Nachuntersuchung der Frühgeborenen und der Kontrollgruppe	40
Tabelle 3.9:	Körperlänge sowie Z-Score der Körperlänge im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen	40
Tabelle 3.10:	Körpergewicht sowie Z-Score des Körpergewichtes im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen	42
Tabelle 3.11:	Body-mass-Index sowie Z-Score des BMI im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen	44
Tabelle 3.12:	Kopfumfang sowie Z-Score des Kopfumfanges im Vorschulalter bei früh- und reifgeborenen Jungen und Mädchen	46
Tabelle 3.13:	Einteilung der Gruppe nach dem Geburtsgewicht (GG)	49
Tabelle 3.14:	Gestationsalter, Alter bei Entlassung und Nachuntersuchung der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht (GG) $<$ 1000g bzw. 1000-1500g	49

Tabelle 3.15:	Entwicklung der auxologischen Daten für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1000g bzw. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500g	50
Tabelle 3.16:	Alter bei Geburt, Entlassung und im Vorschulalter der SGA- bzw. AGA-Frühgeborenen	52
Tabelle 3.17:	Entwicklung der auxologischen Daten für Frühgeborene, die bei Geburt „small for gestational age“ (SGA) bzw. „appropriate for gestational age“ (AGA) waren	53
Tabelle 3.18:	Körperliche Entwicklung in Abhängigkeit vom Energiequotienten (EQ) der ersten 2 Lebenswochen	56
Tabelle 3.19:	Abweichung vom Z-Score der Elternzielgröße von Frühgeborenen < 1000g bzw. 1000-1500g	58
Tabelle 3.20:	Wachstumsfaktoren und Knochenalter bei Jungen und Mädchen bzw. bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht < 1000g oder 1000-1500g	60
Tabelle 4.1	Übersicht der publizierten Literaturdaten zu Wachstumsverläufen bei Frühgeborenen	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$, die zwischen 01.01.1993	17
Abbildung 2.2:	Vorgehen zur Ermittlung des Aufenthaltes der Familien	20
Abbildung 3.1:	Verteilung des Gestationsalters bei Geburt	29
Abbildung 3.2:	Geburtsgewichtsverteilung zu den errechneten Schwangerschaftswochen	30
Abbildung 3.3:	Verteilung der hypotrophen (SGA = grauer Balken) und eutrophen (AGA = weißer Balken) Kinder auf die Schwangerschaftswochen bei Geburt	31
Abbildung 3.4:	Körperlänge früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter	41
Abbildung 3.5:	Körpergewicht früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter	43
Abbildung 3.6:	Body-mass-Index früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter	45
Abbildung 3.7:	Kopfumfang früh- und reifgeborener Kinder im Vorschulalter	47
Abbildung 3.8:	Z-Scores der auxologischen Daten von Frühgeborenen und Kontrollkindern getrennt nach Geschlecht im Vorschulalter	48
Abbildung 3.9:	Z-Scores der Kategorien Länge, Gewicht, Body-mass-Index und Kopfumfang der Kinder mit Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ bzw. $1000\text{-}1500\text{g}$ im Vorschulalter	51
Abbildung 3.10:	Z-Scores getrennt nach SGA- und AGA-Frühgeborenen	54
Abbildung 3.11:	Entwicklung der zugeführten Energie/kg Körpergewicht/Tag der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ während der ersten 12 Lebenswochen	55
Abbildung 3.12:	Z-Scores getrennt nach Gruppen unterschiedlicher kalorischer Versorgung in den ersten zwei Lebenswochen	57
Abbildung 3.13:	Abweichung von der mit der Elternzielgröße berechneten genetisch zu erwartenden Länge im Vorschulalter von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$ (helle Säulen) bzw. $1000\text{-}1500\text{g}$ (dunkle Säulen)	59

Literaturverzeichnis

- Albertsson-Wikland K, Karlberg J (1997).** "Postnatal growth of children born small for gestational age." *Acta Paediatr Suppl* **423**: 193-5.
- Allen MC, Donohue PK, Dusman AE (1993).** "The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation." *N Engl J Med* **329**(22): 1597-601.
- Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA, McLean FH, Usher RH (1991).** "Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates." *Am J Epidemiol* **134**(6): 604-13.
- Astbury J, Orgill AA, Bajuk B, Yu VY (1986).** "Sequelae of growth failure in appropriate for gestational age, very low- birthweight infants." *Dev Med Child Neurol* **28**(4): 472-9.
- Astbury J, Orgill AA, Bajuk B, Yu VY (1990).** "Neurodevelopmental outcome, growth and health of extremely low-birthweight survivors: how soon can we tell?" *Dev Med Child Neurol* **32**(7): 582-9.
- Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. (1987).** "Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers." *Pediatrics* **79**(1): 26-30.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979).** "Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation." *J Pediatr* **95**(5 Pt 2): 819-23.
- Barker DJ (2002).** "Fetal programming of coronary heart disease." *Trends Endocrinol Metab* **13**(9): 364-8.
- Barker DJ, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG (2001).** "Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study." *BMJ* **323**(7324): 1273-6.
- Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, Ville Y, Frydman R, Dehan M (2000).** "The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants." *BJOG* **107**(7): 877-84.
- Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F (1997).** "Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship." *Mol Pharmacol* **51**(4): 535-41.
- Berle P, Feldmann R, Vonderheit K-H (1993).** Hessische Perinatalerhebung. Gelnhausen, Kassenärztliche Vereinigung Hessen.
- Berle P, Feldmann R, Vonderheit K-H (1994).** Hessische Perinatalerhebung. Gelnhausen, Kassenärztliche Vereinigung Hessen.

- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB (1993).** "Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion." *J Clin Endocrinol Metab* **76**(6): 1610-6.
- Bosche C, Genzel-Boroviczeny O, Hepp H, Knitza R, Versmold H, Roos R (1996).** "Mortalität, Geburtsmodus, Pneumothorax und intrakranielle Blutung bei 859 extrem Frühgeborenen zwischen 1984-1992." *Geburtshilfe Frauenheilkd* **56**(6): 322-7.
- Brandt I, Sticker EJ (1991).** "Bedeutung der Alterskorrektur bei Frühgeborenen." *Monatsschr Kinderheilkd* **139**(1): 16-21.
- Brinton RD, Tran J, Proffitt P, Montoya M (1997).** "17 beta-Estradiol enhances the outgrowth and survival of neocortical neurons in culture." *Neurochem Res* **22**(11): 1339-51.
- Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Benson J, Cooper D (1986).** "Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender." *Arch Dis Child* **61**(6): 559-64.
- Buekens P, Wilcox A (1993).** "Why do small twins have a lower mortality rate than small singletons?" *Am J Obstet Gynecol* **168**(3 Pt 1): 937-41.
- Carlson SJ, Ziegler EE (1998).** "Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants." *J Perinatol* **18**(4): 252-8.
- Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, Baggs G, Auestad N, Lloyd B (2001).** "Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge." *Pediatrics* **107**(4): 683-9.
- Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Tyson JE, Sells JC, Yogman MW, Bauer CR (1990).** "Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample." *J Pediatr* **117**(2 Pt 1): 298-307.
- Chaudhari S, Kulkarni S, Pandit A, Deshmukh S (2000).** "Mortality and morbidity in high risk infants during a six year follow-up." *Indian Pediatr* **37**(12): 1314-20.
- Clark JM, Maclaine K (1992).** "The effects of smoking in pregnancy: a review of approaches to behavioural change." *Midwifery* **8**(1): 19-30.
- Cole TJ (2000).** "A simple chart to identify non-familial short stature." *Arch Dis Child* **82**(2): 173-6.
- Daily DK, Kilbride HW, Wheeler R, Hassanein R (1994).** "Growth patterns for infants weighing less than 801 grams at birth to 3 years of age." *J Perinatol* **14**(6): 454-60.
- de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG (2000).** "Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous

- and discontinuous regimens over 6 years." *J Clin Endocrinol Metab* **85**(8): 2816-21.
- Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F (1997).** "Breast-feeding and growth factors in preterm newborn infants." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **24**(3): 322-7.
- Dusick A VB, Steichen J, Wright L, Mele L, Verter J (1998).** "Factors affecting growth outcome at 18 month in extremely low birth weight (ELBW) infants." *Pediatr Res (abstract)* **43**: 213A.
- Elliman A, Bryan E, Walker J, Harvey D (1992a).** "The growth of low-birth-weight children." *Acta Paediatr* **81**(4): 311-4.
- Elliman AM, Bryan EM, Elliman AD, Harvey DR (1992b).** "Gestational age correction for height in preterm children to seven years of age." *Acta Paediatr* **81**(10): 836-9.
- Emery EF, Greenough A, Yuksel B (1993).** "Effect of gender on blood pressure levels of very low birthweight infants in the first 48 hours of life." *Early Hum Dev* **31**(3): 209-16.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ (2001).** "Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study." *BMJ* **322**(7292): 949-53.
- Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Younes N, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, et al. (1995).** "Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992." *Am J Obstet Gynecol* **173**(5): 1423-31.
- Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM (2000).** "Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997." *Pediatr Res* **47**(3): 316-23.
- Furlanetto RW (1990).** "Insulin-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone secretion." *Horm Res* **33 Suppl 4**: 25-30.
- Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, Wales JK (2000).** "Neonatal and post-natal growth." *Horm Res* **53**(Suppl 1): 42-9.
- Giedion A, Haeffliger H, Dangel P (1973).** "Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP)." *Pediatr Radiol* **1**(3): 145-52.
- Gill A, Yu VY, Bajuk B, Astbury J (1986).** "Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation." *Arch Dis Child* **61**(6): 549-53.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW (2000).** "Intrauterine infection and preterm delivery." *N Engl J Med* **342**(20): 1500-7.

- Green PS, Bishop J, Simpkins JW (1997).** "17 alpha-estradiol exerts neuroprotective effects on SK-N-SH cells." *J Neurosci* **17**(2): 511-5.
- Gupton A, Thompson L, Arnason RC, Dalke S, Ashcroft T (1995).** "Pregnant women and smoking." *Can Nurse* **91**(7): 26-30.
- Hack M, Breslau N, Aram D, Weissman B, Klein N, Borawski-Clark E (1992).** "The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age." *J Dev Behav Pediatr* **13**(6): 412-20.
- Hack M, Fanaroff AA (1999).** "Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's." *Early Hum Dev* **53**(3): 193-218.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E (2003).** "Growth of very low birth weight infants to age 20 years." *Pediatrics* **112**(1 Pt 1): e30-8.
- Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N (1994).** "School-age outcomes in children with birth weights under 750 g." *N Engl J Med* **331**(12): 753-9.
- Hack M, Weissman B, Borawski-Clark E (1996).** "Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children." *Arch Pediatr Adolesc Med* **150**(11): 1122-9.
- Hack M, Weissman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff AA (1993).** "Health of very low birth weight children during their first eight years." *J Pediatr* **122**(6): 887-92.
- Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA (2000).** "Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995." *Arch Pediatr Adolesc Med* **154**(7): 725-31.
- Hagan R, Benninger H, Chiffings D, Evans S, French N (1996).** "Very preterm birth - a regional study. Part 1: Maternal and obstetric factors." *Br J Obstet Gynaecol* **103**(3): 230-8.
- Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Kohler B, Leonhardt A (2003).** "Pre-school development of very low birth weight children born 1994-1995." *Eur J Pediatr* **162**(3): 159-64.
- Hauffa BP (2003).** "Reconsideration of 'The calculation of the target height reconsidered' by Hermanussen and Cole." *Horm Res* **60**(3): 156.
- Hay WW, Jr. (1994).** "Placental supply of energy and protein substrates to the fetus." *Acta Paediatr Suppl* **405**: 13-9.
- Hermanussen M, Cole J (2003).** "The calculation of target height reconsidered." *Horm Res* **59**(4): 180-3.

- Hesse V, Jaeger U, Vogel H, Kromeyer K, Zellner K, Bernhardt I, Hofmann A, Deichl A (1997). "Wachstumsdaten deutscher Kinder von Geburt bis zu 18 Jahren." *Sozialpädiatrie* **1**: 20-22.
- Hirata T, Bosque E (1998). "When they grow up: the growth of extremely low birth weight (< or = 1000 gm) infants at adolescence." *J Pediatr* **132**(6): 1033-5.
- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF (2002). "Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999." *Pediatrics* **110**(1 Pt 1): 143-51.
- Illing S, Spranger S (1998). Klinikleitfaden Pädiatrie. Lübeck u.a., Gustav Fischer Verlag.
- Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J (1987). "Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth." *Endocr Rev* **8**(4): 426-38.
- Kajantie E (2003). "Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants." *Horm Res* **60 Suppl 3**: 124-30.
- Kanarek KS, Villaveces C, Duckett G, Root A (1988). "Serum concentrations of growth hormone, insulin, free thyroxine, thyrotropin, and cortisol in very-low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition." *Am J Dis Child* **142**(9): 993-5.
- Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C (1992). "Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height." *Am J Dis Child* **146**(1): 40-5.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hipfel von A, Jaeger D, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hejabrand J (2001). "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." *Monatsschr Kinderheilkd* **149**: 807-818.
- Kwong MS, Egan EA (1986). "Reduced incidence of hyaline membrane disease in extremely premature infants following delay of delivery in mother with preterm labor: use of ritodrine and betamethasone." *Pediatrics* **78**(5): 767-74.
- Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH (2003). "Post-natal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome." *J Pediatr* **143**(2): 163-70.
- Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S, Kolouskova S, Snajderova M, Frisch H (2003). "Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus." *Endocr Regul* **37**(3): 153-61.

- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprowa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK (2001).** "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics* **107**(1): E1.
- Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ (1997).** "Breast-feeding and catch-up growth in infants born small for gestational age." *Acta Paediatr* **86**(6): 564-9.
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J (1998a).** "Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age." *Pediatrics* **102**(6): E72.
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J (1998b).** "Target height as predicted by parental heights in a population-based study." *Pediatr Res* **44**(4): 563-71.
- Mayer EIE, Wiedenmann SC, König R, Dopfer RE, B. R (1998).** "Normale Endgrößen, aber Disproportion nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Kindesalter." *Monatsschrift Kinderheilkunde* **146**(4): 334-339.
- Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Merke D, Catanzaro NL, Zorn WA (1991).** "Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infants." *J Pediatr* **119**(4): 606-14.
- Nelson NM (2000).** "A decimillennium in neonatology." *J Pediatr* **137**(5): 731-5.
- Network TIN (1993).** "The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network." *Lancet* **342**(8865): 193-8.
- Niessen K, Gladis A (1999).** Pädiatrie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
- Obladen M (2002).** Neugeborenen-Intensivpflege: Grundlagen und Richtlinien. Berlin u.a., Springer-Verlag.
- O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Harvey JM, Mohay H, Rogers YM, Tudehope DI (1996).** "School performance of ELBW children: a controlled study." *Dev Med Child Neurol* **38**(10): 917-26.
- Olds DL, Henderson CR, Jr., Tatelbaum R (1994).** "Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy." *Pediatrics* **93**(2): 221-7.
- O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BW, Dillard RG (1997).** "Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams, born between 1979 and 1994." *Pediatrics* **100**(6): 982-6.

- Paneth N (1999).** "Classifying brain damage in preterm infants." *J Pediatr* **134**(5): 527-9.
- Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ, Han BK (1983).** "Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation." *J Pediatr* **102**(2): 281-7.
- Peralta-Carcelen M, Jackson DS, Goran MI, Royal SA, Mayo MS, Nelson KG (2000).** "Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability." *J Pediatr* **136**(5): 633-40.
- Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Sola A (1997).** "Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation: II. Neurodevelopmental outcome." *Obstet Gynecol* **90**(5): 809-14.
- Portnoy S, Callias M, Wolke D, Gamsu H (1988).** "Five-year follow-up study of extremely low-birthweight infants." *Dev Med Child Neurol* **30**(5): 590-8.
- Powls A, Botting N, Cooke RW, Pilling D, Marlow N (1996).** "Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **75**(3): F152-7.
- Prader A, Budliger H (1977).** "Körpermaße, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten 12 Jahren (longitudinale Wachstumsstudie Zürich)." *Helv. Paediatr. Acta (Suppl.)* **37**: 5-44.
- Prader A, Tanner JM, von HG (1963).** "Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man." *J Pediatr* **62**: 646-59.
- Putet G, Senterre J, Rigo J, Salle B (1987).** "Energy balance and composition of body weight." *Biol Neonate* **52 Suppl 1**: 17-24.
- Qvigstad E, Verloove-Vanhorick SP, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Oostdijk W, Ruys JH (1993).** "Prediction of height achievement at five years of age in children born very preterm or with very low birth weight: continuation of catch-up growth after two years of age." *Acta Paediatr* **82**(5): 444-8.
- Rampf U, Bender-Götze C (2003).** "Wachstum und Entwicklung nach konventioneller onkologischer Therapie und nach Stammzelltransplantation im Kindesalter." *Monatsschrift Kinderheilkunde* **151**(2): 182 - 191.
- Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA (1993).** "Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care." *Pediatrics* **91**(3): 617-23.
- Rickards AL, Ford GW, Kitchen WH, Doyle LW, Lissenden JV, Keith CG (1987).** "Extremely-low-birthweight infants: neurological, psychological, growth and health status beyond five years of age." *Med J Aust* **147**(10): 476-81.

- Riegel K, Ohrt B, Brandmaier R (1994).** Prognose von Früh- und Mangelgeborenen. In: Schlack HG, Largo RH, Michaelis R, Neuhäuser G, Ohrt B, Hrsg. Praktische Entwicklungsneurologie. München, Hans Marseille Verlag.
- Riegel K, Ohrt B, Wolke D, Österlund K (1995).** Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Die Arvo Ylppö-Neugeborenen-Nachfolgestudie in Südbayern und Südfinnland. Stuttgart, Enke-Verlag.
- Robertson CM, Etches PC, Kyle JM (1990).** "Eight-year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants: a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age." *J Pediatr* **116**(1): 19-26.
- Ross G, Lipper EG, Auld PA (1990).** "Growth achievement of very low birth weight premature children at school age." *J Pediatr* **117**(2 Pt 1): 307-9.
- Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E (2001).** "Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence." *Pediatrics* **108**(2): 407-15.
- Schwarze CP, Wollmann HA, Binder G, Ranke MB (1999).** "Short-term increments of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 predict the growth response to growth hormone (GH) therapy in GH-sensitive children." *Acta Paediatr Suppl* **88**(428): 200-8.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988).** "Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period." *Pediatrics* **82**(4): 527-32.
- Sparks JW, Girard JR, Battaglia FC (1980).** "An estimate of the caloric requirements of the human fetus." *Biol Neonate* **38**(3-4): 113-9.
- Stathis SL, O'Callaghan M, Harvey J, Rogers Y (1999).** "Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child." *Dev Med Child Neurol* **41**(6): 375-80.
- Sung IK, Vohr B, Oh W (1993).** "Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age." *J Pediatr* **123**(4): 618-24.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH (1970).** "Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents." *Arch Dis Child* **45**: 755-762.
- Touwen BC (1986).** "Very low birth weight infants." *Eur J Pediatr* **145**(6): 460.
- Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A (2003).** "Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial." *J Clin Endocrinol Metab* **88**(8): 3584-90.

- van Toledo-Eppinga L, Houdijk EC, Cranendonk A, Delemarre-Van de Waal HA, Lafeber HN (1996).** "Effects of recombinant human growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded preterm newborn infant on growth, body composition and energy expenditure." *Acta Paediatr* **85**(4): 476-81.
- Verloove-Vanhorick SP, van Zeben-van der Aa DM, Verwey RA, Brand R, Ruys JH (1989).** "The male disadvantage in very low birthweight infants: does it really exist?" *Eur J Pediatr* **149**(3): 197-202.
- Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yoltan KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD (2000).** "Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994." *Pediatrics* **105**(6): 1216-26.
- Voigt M, Schneider KT, Jahrig K (1996).** "Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen." *Geburtshilfe Frauenheilkd* **56**(10): 550-8.
- von Harnack G, Koletzko B (1997).** *Kinderheilkunde*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV (1988).** "Significance of seizures in very low-birthweight infants." *Dev Med Child Neurol* **30**(2): 162-9.
- Wulf KH (1995).** "Frühgeburt und Grenzen." *Arch Gynecol Obstet* **257**(1-4): 447-51.
- Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, Hsieh WS, Lien YJ (1998).** "Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study." *Pediatrics* **101**(5): E7.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGA	Appropriate for gestational age
AP	Alkalische Phosphatase
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CLD	Chronische Lungenerkrankung
CPAP	Kontinuierlich positiver Atemwegsdruck
CRIB	clinical risk index for babies
ELBW	Extremely low birthweight (Geburtsgewicht < 1000g)
EPH	Ödem (vom engl. Edema), Proteinurie, Hypertonus
EQ	Energie Quotient
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GH	Growth Hormone
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
ICH	Intrazerebrale Blutung
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGF-BP3	Insulin-like Growth Factor Bindungsprotein 3
IVH	Intraventrikuläre Blutung
LBW	Low birthweight (Geburtsgewicht < 2500g)
LGA	Large for gestational age
Lj.	Lebensjahre
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NBW	Normal birthweight
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
O ₂	Sauerstoff
p	Korrelationskoeffizient
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathia prämaturoorum
SD	Standardabweichung

SDS	Standard Deviation Score (Standardabweichung)
SGA	Small for gestational age
SNAP	score for neonate acute physiology
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	Somatotropes Hormon
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
VLBW	Very low birthweight (Geburtsgewicht < 1500g)
vs.	versus
WHO	World health organization

Anhang

I. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie allen Kindern und ihren Eltern, die freiwillig und ohne finanzielle Entschädigung an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich danke Dr. B. Köhler und Prof. Dr. H.W. Seyberth für ihr Vertrauen und die Überlassung der Arbeit. Besonders ausdauernd hat mich während der Planung, Durchführung und Auswertung Dr. C. Hanke mit ihrem positiv vorantreibenden Engagement unterstützt.

Herrn Dr. A. Leonhardt gilt mein Dank, da er über die Jahre hinweg ein aufmerksamer Ansprechpartner und Berater war.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei den Schwestern der Poliklinik sowie bei den medizinisch-technischen Assistenten im Labor und den Kollegen der Röntgenabteilung für ihr Verständnis und die zusätzliche freiwillige Mehrarbeit bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem jetzigen Doktorvater Herrn Prof. R.F. Maier, der mich während der schwierigsten Phase der Auswertung dieser Arbeit „adoptiert“ und mich sowohl fachmännisch und sorgfältig beraten als auch freundschaftlich motiviert hat.

Zuletzt danke ich von ganzem Herzen meiner Familie: meinem Verlobten Tobias Härle, meinen Eltern, meinem Bruder und meinen baldigen Schwiegereltern. Ihr alle habt mich bei dieser Arbeit unterstützt sei es durch aufmunternde Worte, Geduld, einer Extraportion Schokolade und besonders durch hilfreiche Tipps und Verbesserungsvorschläge.

II. Meine akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold	Happle	Maisch	Seitz
Aumüller	Hasilik	Mennel	Seyberth
Bach	Herzum	Meyer-Wittstock	Simon
Back	Hörle	Moll	Sommer
Bandmann	Hoffmann	Moosdorf	Steiniger
Bartalanaffy	Hofmann	Müller	Sturm
Barth	Joseph	Mutters	Sundermeyer
Basler	Jungclas	Neubauer	Sure
Baum	Kaluza	Oertel	Vogelmeier
Bien	Kern	Pfeiffer	Vohland
Cetin	Kill	Prinz	Voigt
Christiansen	Kim-Berger	Radsak	Wagner
Cziubayko	Klaus	Remschmidt	Weihe
Daut	Klenk	Renz	Werner
Dobbelstein	Klose	Richter	Westermann
Eilers	Koolman	Riße ¹	Wulf
Engenhardt-Cabillic	Kraft	Röhm	
Feuser	Kretschmer	Rosenow	
Gemsa	Krieg	Rothmund	
Gerdes	Kroh	Schäfer	
Geus	Kroll	Schepelmann	
Görg	Kuhn	Schmidt	
Gotthardt	Lammel	Schnabel	
Gotzen	Lang	Schneider	
Grimm	Lange	Schneyer	
Griss	Lennartz	Schüffel	
Grzesik	Lippert	Schulze	
Gudermann	Löffler	Schwarz	

¹ Institut für Rechtsmedizin Gießen

Meine weiteren akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Hösi ¹	Pallis ²	Simic-Schleicher ⁴
Janka ⁴	Raedler ⁵	v.d. Wense ⁵
Krins ³	Rühlmann ⁴	Wenk ⁴
Neudeck ⁴	Sagel ³	

- 1 Marienhospital, Vechta
- 2 Gold-Coast-Hospital, Southport, Australien, Department of Obstetrics and Gynaecology
- 3 Praxis für Kinderheilkunde, Lohne
- 4 Zentralkrankenhaus Bremen-Nord, Bremen
- 5 Kinderkrankenhaus Altona, Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

III. Ethikkommission

Marburg, den 13.01.2000

Zur Vorlage an die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps Universität

A. Formales

1. Bezeichnung des Vorhabens

Wachstum und Entwicklung von Kindern mit einem Geburtsgewicht \leq 1500g (very low birth weight) im Alter von 6-7 Jahren

2. Verantwortliche Leiter des Projektes

Prof. Dr. med. H.W. Seyberth
Geschäftsführender Direktor der Kinderklinik
Dr. med. A. Leonhardt
Leitender Oberarzt im Bereich Neonatologie
Dr. med. B. Köhler, Assistenzärztin
C. Hanke, Diplom-Psychologin
Kinderklinik der Philipps-Universität Marburg
Deutschhausstr. 12, 35033 Marburg

3. Auftraggeber: Keine

4. Sonstige Untersucher: Keine

5. Finanzierung: Keine externen Mittel

6. Das Projekt wird **erstmalig** einer Ethik-Kommission vorgelegt.

7. **Kein multizentrisches Projekt**

B. Projektbeschreibung

8. Neuheit, 9. Problemstellung und 10. Begründung

Aus früheren Studien zum Wachstum sehr kleiner Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ ist bekannt, dass zwischen 20-30 % der Kinder mit der Körperlänge unterhalb der 10. Perzentile liegen (Qvigstad 1993, Hack 1996, Powls 1996, Ericson 1998). Bezüglich der motorischen und mentalen Entwicklung von Frühgeborenen $\leq 1500\text{g}$ wurden in früheren Untersuchungen niedrigere Intelligenzquotienten und mehr feinmotorische Störungen im Vergleich mit Altersgenossen beschrieben (Hack 1994, Pharoah 1994, Hall 1995, Elliman 1991, Hellgren 1993). Der Geburtszeitraum, der in den verschiedenen Studien untersuchten Kinder, lag zwischen 1973 und 1983.

In den letzten Jahren sind in der neonatologischen Intensivmedizin Fortschritte in den Behandlungsmethoden wie z.B. Beatmung, Ernährung und „minimal handling“ erzielt worden. Diese optimierten Therapien schaffen verbesserte Ausgangsbedingungen, was das Wachstum und die spätere Entwicklung der sehr kleinen Frühgeborenen betrifft. Bisher existieren keine neueren Nachuntersuchungen von Kindern, die in den 90er Jahren geboren wurden, bezüglich des Wachstums sowie der motorischen und mentalen Entwicklung.

Ziel der geplanten Studie

Es sollen alle Kinder mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$, die 1993 und 1994 in der neonatologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Marburg behandelt wurden, bezüglich des Wachstums sowie das Wachstum beeinflussende Faktoren nachuntersucht werden. Die mentale und motorische Entwicklung soll mit spezifischen Tests evaluiert werden.

11. Es handelt sich um ein Projekt zur Hypothesenüberprüfung.

12. Probandenzahl und 13. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten (Probandenzahl 80-100) $\leq 1500\text{g}$, die 1993 und 1994 geboren und auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Marburg behandelt wurden, sollen im Alter von 6-7 Jahren nachuntersucht werden. Ausgeschlossen

und als Subgruppe erfasst werden Kinder mit schwerer geistiger und motorischer Retardierung. Weiterhin ausgeschlossen werden die Kinder, deren Eltern die Untersuchung ihres Kindes nicht wünschen.

14. Zeitplan der Untersuchungen

Voraussichtlich vom 1.3.-31.7.2000 in der Poliklinik der Kinderklinik

15. Statistische Auswertverfahren

Das Studiendesign entspricht einer Fall-Kontroll-Studie. Gruppenunterschiede werden entsprechend dem Skalenniveau und der Verteilung auf Signifikanz geprüft. Zur Bestimmung der Bedeutung einzelner Untersuchungsparameter werden regressionsanalytische Methoden eingesetzt.

Das Signifikanzniveau wird auf 0,01 festgelegt.

Alle statistischen Prozeduren werden mit den Statistikprogrammen StatView und SAS durchgeführt (Beratung bezüglich der statistischen Auswertverfahren erfolgte im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie bei Dr. Müller).

16. Versuchsart

Es handelt sich um einen Wissensversuch.

17. Projektbedingte Handlungen am Patienten

Klinische Untersuchung, Röntgenaufnahme der Hand, Blutentnahme, Intelligenztest (Kaufman-Assessment-Battery for Children) und Motoriktest (Lincol-Osseretzky-Skala)

18. Abbruchkriterien

Rücknahme der Elterngenehmigung

Weigerung des Kindes

19. Aufklärungsblatt und 20. Information

Die Eltern und Kinder werden über den Sinn und die Durchführung der Untersuchung mit Hilfe eines Aufklärungsblattes informiert. Die schriftliche Genehmigung der Teilnahme ihres Kindes seitens der Eltern wird auf einem gesonderten Einwilli-

gungsformular erteilt. Fragen der Eltern können im Gespräch mit der Untersucherin (Dr. med. B. Köhler) persönlich geklärt werden.

21. und 22. Datenschutz

Die Daten werden zur Auswertung als Initialen und Geburtsdatum des Kindes erfasst. Eine Schlüsselliste liegt nur den Untersucherinnen (Dr. med. B. Köhler und Dipl. Psych. C. Hanke) vor, und die Eltern werden aufgeklärt, dass keine Anonymisierung vorgenommen wird.

Gespeichert werden die Daten auf dem Computer der Untersucherinnen.

Datentransfer findet nur zwischen den an der Studie beteiligten Ärzten statt.

Beiliegend:

- 1. Studienprotokoll**
- 2. Elternbrief**
- 3. Elterninformation**
- 4. Einwilligungserklärung**

IV. Studienprotokoll

Wachstum und Entwicklung Frühgeborener

Name: Alter korrigiert:

Geburtsdatum:

Kinderarzt:

Familienanamnese:

Körperlänge: Körpergewicht: Pubertät:

Mutter:

Vater:

Familiäre Erkrankungen:

Soziale Anamnese:

Schulabschluss: Beruf:

Mutter:

Vater:

Geschwister:

Schwangerschaftsanamnese:

Erkrankungen während der Schwangerschaft:

Nikotin:

Alkohol:

Medikamente:

Geburtsanamnese:

SSW:	Geburtsmodus:	Komplikationen:
APGAR:	NapH:	
Gewicht:	Länge:	Kopfumfang:

Erkrankungen im Neugeborenenalter:

Maschinelle Beatmung:	ANS:	Dauer:
Jegliche Atemhilfe:	Dauer:	
Sauerstoffbedarf:	Dauer:	
Apnoe-Bradykardie-Syndrom:	Dauer:	
Bronchopulmonale Dysplasie:		
Hirnblutung:		
Persistierender Ductus arteriosus:		
Nekrotisierende Enterokolitis:		
Infektionen:		
Retinopathie:		
Ernährungsprobleme:		
Sonstige:		

Erkrankungen im Kindesalter:

Ernährung:

Chronische Lungenerkrankung:

Neurologische Störungen:

Andere:

Entwicklung:

Freies Sitzen:

Freies Laufen:

Sprechen:

Sauberkeit:

Häusliche Kinderkrankenpflege:

Krankengymnastik:

Ergotherapie:

Anzahl der Krankenhausaufenthalte:

Medikamente:**Gelbes Vorsorgeheft:**

Wachstumskurven:

Länge:

Gewicht:

Kopfumfang:

Körperliche Untersuchung:

Länge:

Gewicht:

Kopfumfang:

Unterlänge:

Spannweite:

Stigmata:

Haut:

Pulmo:

Cor:

Abdomen:

Pubertätsentwicklung:

Neuro:

Knochenalter:**Elternzielgröße:**

V. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Wachstum frühgeborener Kinder bis zum Vorschulalter“ im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Neonatologie und Neuropädiatrie, unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Felix Maier mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. Andreas Leonhardt, Frau Dr. Claudia Hanke und Frau Dr. Birgit Köhler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher weder an einem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit oder Teile daraus wurden (oder werden) in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

■ Poster

Kongress für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin 2001 in Lübeck:
“Growth and development of very low birthweight infants (VLBW) born from 1994-1995”; Hartke et al., Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2001;205 Suppl 1:41

■ Vorträge

Jahreskongress Pediatric Endocrinology 2001 in Montreal:
“Growth and development of very low birthweight infants (VLBW) born from 1994-1995”; Köhler et al., Pediatric research 2001;49:59A

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 2001 in Freiburg:
„Wachstum und Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g im Vorschulalter“; Hartke et al., Monatsschrift für Kinderheilkunde 2001;149 Suppl 2:137

■ Zeitschriftenartikel

“Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995.”
Eur J Pediatr 162(3): 159-64. Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Köhler B, Leonhardt A (2003).

“Growth of very low birth weight children born 1994-1995 until preschool age.” Hartke I, Köhler B, Leonhardt B, Hanke C, Lohaus A, Maier RF; in Vorbereitung.